

Studium vlivu intrafrakčního pohybu prostaty na přesnost radioterapie

Study of the Influence of Intrafraction Motion on Margins for
Prostate Radiotherapy Accuracy



Zadání diplomové práce

Student:

Bc. Magdaléna Vašková

Studijní program:

N2649 Elektrotechnika

Studijní obor:

3901T009 Biomedicínské inženýrství

Téma:

Studium vlivu intrafrakčního pohybu prostaty na přesnost radioterapie
Study of the Influence of Intrafraction Motion on Margins for Prostate
Radiotherapy Accuracy

Jazyk vypracování:

čeština

Zásady pro vypracování:

Cílem diplomové práce je statistická analýza relevantních online prostorových parametrů intrafrakčního pohybu prostaty v průběhu radioterapie. Předpokládaným výsledkem bude 3D modelová simulace s vizualizací bezpečnostního radioterapeutického lemu pro následnou fúzi s CT snímky anatomické lokality a stanovení všeobecného závěru pro radioterapii.

Body zadání:

1. Literární rešerše k zadanému tématu (klinické studie, technické řešení).
2. Teoretický klinický úvod se zaměřením na konkrétní typ orgánové radioterapie, principy radioterapie.
3. Návrh a implementace modulárního algoritmu programového prostředí pro sběr a zpracování numerických dat.
4. Návrh a realizace klinického uživatelského rozhraní pro načtení numerických a obrazových dat, statistickou analýzu a vykreslení požadovaných výsledků do 3D modelu.
5. Testování rozhraní v klinické praxi, zhodnocení přínosnosti studie a stanovení všeobecného závěru pro radioterapii prostaty.

Seznam doporučené odborné literatury:


- [1] PONSKEY, Lee E. *Treating prostate cancer and related genitourinary applications*. Heidelberg: Springer, c2012. Robotic radiosurgery. ISBN 978-3642114953.
- [2] TIMMERMAN, Robert D. a Lei XING. *Image-Guided and Adaptive Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN 978-1469801872.
- [3] GAYA, Andrew a Anand MAHADEVAN. *Stereotactic Body Radiotherapy: A Practical Guide*. London: Springer/Verlag, 2015. ebook ISBN 978-0857295972.
- [4] *IMRT, IGRT, SBRT Advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy*. MEYER, J.L. (ed.) 2nd, rev. and extended ed. Basel: Karger, 2011. vol. 43. eISBN 978-3805596817. DOI:10.1159/isbn.978-3-8055-9681-7
- [5] MCKILLUP, Steve. *Statistics explained: an Introductory guide for life scientists*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2011, xiv, 403 p. ISBN 978-0521183284.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Iveta Bryjová**

Datum zadání: 01.09.2017

Datum odevzdání: 30.04.2018


doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.
vedoucí katedry




prof. Ing. Pavel Brandštetter, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

„Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.“

V Ostravě dne: 30. dubna 2018

.....
Magdaléna Váňková
Podpis autora

Poděkování

Děkuji vedoucí mé diplomové práce Ing. Ivetě Bryjové, za odborné vedení, rady a vstřícnost při tvorbě práce. Dále děkuji Ing. Lukáši Knybelovi, Ph.D. z Onkologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava za poskytnutí potřebných dat a informací z klinické praxe. Mé poděkování také patří doc. RNDr. Stanislavu Hledíkovi, Ph.D. za cenné konzultace týkající se statistického zpracování dat.

Abstrakt

Radioterapie pomocí systému CyberKnife představuje pokročilou metodu léčby, která zajišťuje dodání optimální terapeutické dávky do cílového objemu s jejím rapidním poklesem do struktur v jeho blízkosti, což vede k lepší lokální kontrole nádoru. K intrafrakční korekci odchylek způsobených pohybem slouží robotické rameno s lineárním urychlovačem, které po softwarovém vyhodnocení pozice prostaty z verifikačních snímků mění svou polohu. Přesto ale vyvstala potřeba analyzovat odchylky mezi dvěma jednotlivými korekcemi pozice ozařovací hlavičky. V této době totiž může docházet k chybám v pozici cílového objemu, v tomto případě prostaty, které jsou větší než bezpečnostní radioterapeutický lem, a mohly by vážně narušit kontinuitu dodávané dávky či dokonce způsobit poddávkování cílového objemu. To by spolu s iradiací přilehlé zdravé tkáně vedlo ke snížení lokální kontroly nádoru a výrazně by ohrozilo úspěšnost léčby. V teoretické části této práce je nastíněn princip radioterapie a biologických účinků ionizujícího záření na tkáně, je zde také popsána stavba přístroje CyberKnife. Praktická část diplomové práce se poté věnuje statistickému zpracování hodnot odchylek v pozici prostaty během její radioterapie, návrhu vhodného bezpečnostního radioterapeutického lemu, a realizací rozhraní sloužícího k načtení numerických a obrazových dat.

Klíčová slova: stereotaktická radiochirurgie, CyberKnife, radioterapie prostaty, radioterapeutický lem

Abstract

Radiation therapy using CyberKnife system is advanced treatment technique that delivers the optimal therapeutic dose to the target volume with its rapid drop into nearby structures, which results in better local tumour control. Intrafraction correction of motion deviations is provided by robotic arm with a linear accelerator that changes its position after software evaluation of the prostate position from verification images. However, there was a need to analyse the deviations between two individual corrections of the irradiation head position. At this time, there may be some mistakes in the target volume position, in this case prostate, that are larger than the safety radiotherapy margin, and could seriously disrupt the continuity of the delivered dose or cause under-dosing of the target volume. Together with irradiating adjacent healthy tissues, it would reduce the local tumour control and significantly endangered success of the treatment. The theoretical part of this Master Thesis concentrates on the principle of radiotherapy and the biological effects of ionizing radiation on tissues, and the construction of the CyberKnife is also described there. The practical part of the thesis is focused on the statistical analysis of the deviations of the prostate position during its radiotherapy, the design of a suitable safety radiotherapy margin, and realization of the interface used for reading numerical and image data.

Keywords: stereotactic radiosurgery, CyberKnife, prostate radiotherapy, margin in radiotherapy

Obsah

Seznam použitých zkratk a symbolů	8
Seznam tabulek	9
Seznam obrázků	10
1 Úvod	11
2 Radioterapie	12
2.1 Vývoj radioterapie	12
2.2 Ionizující záření	13
2.3 Biologické účinky ionizujícího záření	14
2.4 Lineární urychlovač	17
3 Radioterapie prostaty	19
3.1 Anatomie prostaty	19
3.2 Vývoj radioterapie prostaty	21
3.3 Radioterapie prostaty pomocí systému CyberKnife	21
4 CyberKnife	23
4.1 Systém pro distribuci dávky	23
4.2 Zobrazovací systém	26
4.3 Technika zaměřování cíle	26
4.4 Plánování léčby	30
5 Literární rešerše	35
6 Praktická část	38
6.1 Klinická praxe	39
6.2 Zpracování dat z průběhu terapie	40
6.3 Statistické zpracování	42
6.3.1 Deskriptivní statistika	42
6.3.2 Ověření normality dat	46
6.3.3 Testování hypotéz	47
6.3.4 Distribuční rozdělení dat	48
6.4 Návrh a realizace uživatelského rozhraní	49
7 Závěr	52
Zdroje	53
Seznam příloh	55

Seznam použitých zkratk a symbolů

ATPS	Accuracy Treatment Planning Services
BRT	brachyradioterapie
CI	index konformity
CDMS	Client Data Management System
CRT	konformní radioterapie
CT	výpočetní tomografie
CTV	clinical target volume, klinický cílový objem
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph, digitálně rekonstruovaný radiogram
DVH	dávkově objemový histogram
G	Gage, jednotka udávající průměr jehly
GFM	gold fiducial markers, zlaté merkery
GTV	gross tumor volume, objem nádoru
Gy	Gray
HI	index homogeneity
IGRT	obrazem řízená radioterapie
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou
LED	světlo emitující dioda
MR	magnetická rezonance
OCR	poměr středů
OF	výstupní faktor
PET	pozitronová emisní tomografie
PSA	prostatický specifický antigen
PTV	planning target volume, plánovaný cílový objem
QA	zajištění kvality
SAD	vzdálenost od zdroje k izocentru
SBRT	stereotaktická radioterapie
TCP	pravděpodobnost kontroly nádoru
TPR	tkáňový fantomový poměr
TRUS	transrektální ultrasonografie
VOI	oblast zájmu

Seznam tabulek

Tabulka 1: Hodnoty korekčních rozsahů pro jednotlivé osy	26
Tabulka 2: Přesnost zaměření cíle pro jednotlivé metody	27
Tabulka 3: Seznam markerů pro použití v měkkých tkáních	29
Tabulka 4: Seznam markerů pro použití v kostech a páteři	29
Tabulka 5: Popisná statistika odchylek polohy v ose X	42
Tabulka 6: Popisná statistika odchylek polohy v ose Y	43
Tabulka 7: Popisná statistika odchylek polohy v ose Z	43
Tabulka 8: Popisná statistika odchylek polohy v rotaci yaw	44
Tabulka 9: Popisná statistika odchylek polohy v rotaci pitch	45
Tabulka 10: Popisná statistika odchylek polohy v rotaci roll	45
Tabulka 11: Výsledky ověření normality	47

Seznam obrázků

Obrázek 1: Graf závislosti pravděpodobnosti lokální kontroly nádoru na dávce záření.....	15
Obrázek 2: Blokové schéma lineárního urychlovače	17
Obrázek 3: Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti na zhoubný nádor prostaty (na 100 000 mužů, evropský standard)	19
Obrázek 4: Zóny prostaty	20
Obrázek 5: Pracovní prostor robotického manipulátoru	23
Obrázek 6: Stavba kolimátoru Iris (vlevo), a pohled na kolimátor při různých velikostech apertury (vpravo)	24
Obrázek 7: Kolimátor InCise	25
Obrázek 8: Stůl robotického měniče kolimátorů.....	25
Obrázek 9: Hodnoty časových rozestupů mezi jednotlivými snímky	40
Obrázek 10: Vývojový diagram postupu zpracování dat pomocí modulárního algoritmu	41
Obrázek 11: Krabicový graf odchylek pozice v translaci	44
Obrázek 12: Krabicový graf odchylek pozice v rotaci.....	46
Obrázek 13: Panel Numerická data s tabulkou odchylek (vlevo)	49
Obrázek 14: Panel Obrazová data s načtenými snímky	49
Obrázek 15: Výsledný snímek v sagitální řezu po zvětšení a změření zájmové oblasti	50
Obrázek 16: Vizualizace snímků a modelu prostaty s vyznačením radioterapeutického lemu.....	51

1 Úvod

S rozvojem lékařské techniky dochází k vývoji i v oblasti radioterapie. Dělí se na brachyterapii, při které je zářič v přímém kontaktu s ozařovanou tkání, a teleterapii, pro kterou je charakteristická její neinvazivnost a větší vzdálenost zdroje záření od ozařovaného objemu. Teleterapie prošla vývojem od konvenčních ozařovacích technik, využívajících pouze několik málo polí s minimální kolimací svazku, až po vysoce konformní techniky stereotaktické radioterapie, ke kterým patří i systém CyberKnife.

Při léčbě zářením je kladen velký důraz především na eskalaci dávky v cílovém objemu, a naopak na co největší možné šetření okolních zdravých struktur a rizikových orgánů, jejichž případné poškození může znamenat velký zásah do kvality pacientova života. Aby toho bylo dosaženo, je zapotřebí pečlivého plánování terapie s využitím nejmodernějších přístrojů a neméně důležitou součástí je přesná aplikace záření do cílového objemu. Pro tyto účely byla vyvinuta řada technik radioterapie řízené obrazem, které využívají pořízení a vyhodnocení verifikačních snímků po nastavení pacienta na ozařovací stole do ozařovací polohy, a umožňují její případnou korekci ještě před začátkem jednotlivých frakcí. Tyto metody však nezohledňují pohyby cílového objemu. Během samotného ozařování může tedy dojít k nežádoucímu stavu, kdy je cílový objem poddáván, a naopak dávka v okolních tkáních je neúměrně vysoká.

Řešení tohoto problému představuje přístroj CyberKnife. Jedná se o systém stereotaktické radioterapie, který využívá korekci pozice ozařovací hlavy v reálném čase, a dokáže tak reagovat na pohyb pacienta či cílového objemu během ozařování, čímž zvyšuje přesnost aplikace požadované dávky do cílového objemu za současného šetření kritických orgánů. Lze jej využít k léčbě novotvarů v nejrůznějších lokalizacích, čímž se odlišuje od svého předchůdce, Leksellova Gama nože, který je indikován pouze pro nádory v intrakraniální oblasti a nutností je použití speciálního rámu k upevnění hlavy pacienta. Při léčbě pomocí přístroje CyberKnife nejsou potřeba žádné speciální fixační pomůcky. Lze pomocí něj aplikovat plánovanou dávku pouze v jedné frakci, v tomto případě by se jednalo o tzv. stereotaktickou chirurgii, nebo v několika jednotlivých frakcích. K léčbě nádorů prostaty se v klinické praxi využívá režimů tzv. fracionace, kdy je celková dávka rozdělena do několika jednotlivých dávek, nejčastěji pěti.

2 Radioterapie

Radioterapie využívá k léčbě zhoubných i nezhoubných nádorů biologických účinků ionizujícího záření. Terapie probíhá buď samostatně, nebo zahrnuje i jiné léčebné postupy. Hlavním cílem radioterapie je aplikace definované dávky záření do cílového objemu za současného šetření zdravých tkání v blízkosti nádoru. Dělí se na brachyterapii a teleterapii.

Brachyterapie představuje techniku, při níž je zářič v těsné blízkosti ozařované tkáně. Je vhodná zejména pro nádory malého rozsahu, které jsou dobře dostupné. Moderní brachyterapeutické techniky využívají zejména dočasné aplikace. Při ní je do těla pacienta zaveden aplikátor v podobě plastové nebo kovové trubičky. Do něj je následně zaveden na předem danou dobu principem afterloadingu zářič.

Teleterapie je zevní radioterapie, při které se zdroj záření nachází mimo tělo pacienta a cílový objem je ozařován přes kůži. Mohou být použity radionuklidové ozařovače, nebo generátory záření, jako například urychlovače elektronů či rentgenové ozařovače [1].

2.1 Vývoj radioterapie

Klinická radioterapie byla zavedena mezi ostatní lékařské obory v roce 1922. V první polovině dvacátého století došlo k rozvoji ortovoltážních přístrojů a docházelo k mnoha radiobiologickým objevům. Bylo popsáno, které tkáně jsou na záření citlivé a které naopak ne. Byla objevena skutečnost, že při rozdělení dávky do několika jednotlivých dávek aplikovaných v delším časovém úseku, se zmírní poškození zdravých tkání při zachování stejného léčebného účinku. Zavedlo se měření a kvantifikace dávky a byly stanoveny limity ortovoltážní terapie, vycházející z fyzikální charakteristiky záření. Bylo však obtížné léčit nádory lokalizované v hloubce těla, protože maximum dávky záření se nacházelo na kůži a s rostoucí hloubkou dávka strmě klesala. Docházelo tedy ke zvyšování dávek, použití filtrů, zvětšení vzdálenosti mezi rentgenkou a kůží a k rozvoji technik až k pohybové terapii. Stále však zůstávala léčba hluboce uložených struktur problematická a zdravé tkáně byly exponovány vysokými dávkami záření, z čehož vznikaly pacientům přetrvávající komplikace.

V roce 1948 byl poprvé terapeuticky použit betatron. Jde o zařízení, které urychluje elektrony na kruhové dráze a po jejich nárazu na wolframový terčik dojde k emisi brzdného záření. Energie fotonů dosahovala až 45 MeV. Jejich nevýhody spočívaly ve velkých rozměrech, značné hlučnosti či omezeném dávkovém příkonem.

V 50. letech 20. století byly zaváděny první kobaltové ozařovače. Použitím tohoto vysokoenergetického záření tak došlo k významnému pokroku. Díky tomu, že záření pronikalo hlouběji do těla, se snížila limitace kůže a mohly být léčeny i hlubší struktury. Mezi výhody kobaltových ozařovačů se řadí jejich nízká cena a nenáročná údržba. Byly široce rozšířené a na některých pracovištích jsou stále využívány.

V roce 1953 byl v Anglii vyroben a použit první lineární urychlovač. K jeho většímu rozšíření došlo v 70. letech a v současné době je považován za základní přístroj pro zevní radioterapii. Lineární

urychlovače jsou zdroje fotonů o energii 4–25 MeV a je také možné využít elektronový svazek o energii 6–18 MeV. Na rozdíl od betatronů mají lineární urychlovače dostatečný dávkový příkon, jsou menší a technicky vyspělejší.

V posledních třech desetiletích došlo především rozvoji plánování radioterapie díky zavedení výpočetní tomografie. Opustilo se tak od manuálního sčítání izodózních křivek a v 90. letech se pokročilo od dvojrozměrného plánování na jednotlivém CT řezu k plánování trojrozměrnému. Vyvíjely se také například plánovací algoritmy, počítající dávku v jednotlivých řezech dle elektronové denzity jednotlivých tkání. Moderní radioterapeutické přístroje zahrnují také verifikační systémy, které spočívají v propojení jednotlivých komponent zařízení, jako je simulátor, plánovací systém a lineární urychlovač. Zabezpečují kontrolu nastavení pozice pacienta či kvalitu a bezpečnost provozu [3].

2.2 Ionizující záření

Ionizující záření lze klasifikovat podle několika kritérií. Nejčastěji se používá dělení na přímo ionizující a nepřímo ionizující, a na korpuskulární a nekorpuskulární. Přímě ionizující záření tvoří nabitě částice jako jsou protony, elektrony, ionty nebo částice α . Nepřímě ionizující záření je pak elektromagnetické záření a neutrony. O korpuskulárním záření se hovoří v případě, kdy klidová hmotnost jeho částic je nenulová, např. protony, elektrony, neutrony, ionty. Naopak klidová hmotnost nekorpuskulárního záření je nulová, jedná se o záření elektromagnetické [1]. Tato kapitola se věnuje charakteristice elektromagnetického záření.

Fyzikální charakteristika elektromagnetického záření

Elektromagnetické záření tvoří vzájemně provázané elektrické a magnetické pole, jejichž intenzity jsou na sebe navzájem kolmé. Jeho spektrum tvoří širokou škálu energií od nízkoenergetických radiových vln s vlnovou délkou v řádech kilometrů, přes záření mikrovlnné, infračervené, viditelné, ultrafialové, rentgenové, až po záření γ , jehož vlnová délka je velmi krátká, pohybuje se v řádu 10^{-14} i kratší. Všechna elektromagnetická záření mají vlnové vlastnosti a při emisi a interakci s ostatními částicemi se projevují i jejich částicové vlastnosti. Kvanta elektromagnetického záření se nazývají fotony, toto záření se proto označuje také jako fotonové.

V radioterapii se využívá elektromagnetického záření rentgenového (X-záření) a záření γ . Tato dvě záření od sebe odlišuje původ jejich vzniku, kdy rentgenové záření vzniká při zabrzdění urychlených elektronů, a záření γ při radioaktivním rozpadu jader radionuklidů či jaderných interakcích. Obě záření jsou nepřímo ionizující, při přenosu jejich energie na látkové prostředí je nutná interakce s elektrony atomů či molekul tohoto prostředí. Tyto interakce se dělí na tři základní formy, kterými jsou: fotoelektrický jev, Comptonův rozptyl a tvorba elektron-pozitronových párů [3].

Interakce elektromagnetického záření s hmotou

Fotoelektrický jev je charakteristický pro nižší energie fotonů. Princip spočívá v tom, že dopadající foton předá veškerou svou energii elektronu na vnitřním orbitalu v obalu atomu a sám při tom zanikne. Elektron poté předává svou energii dalším elektronovým obalům v prostředí, jímž

prochází, až do stavu, kdy klesne jeho kinetická energie natolik, že se sloučí s atomem a při tom je emitováno charakteristické rentgenové záření.

Comptonův rozptyl vzniká tehdy, pokud má záření střední energii, tedy asi 100 keV až 10 MeV. Při moderní radioterapii tedy převládá tato interakce. Foton při ní interaguje s elektronem z vnějších orbitů atomu, který je vázán slaběji. Foton v tomto případě nezaniká, ale pokračuje na změněné dráze a s nižší energií. Přitom nadále reaguje s okolím, ztrácí energii a může zaniknout při fotoelektrickém jevu. Odražený elektron dále interaguje s atomy prostředí, kterým prochází, dochází k dalším ionizacím či excitacím, až ztratí energii natolik, že se rekombinuje s jiným atomem.

Tvorba elektron-pozitronových párů nastává, pokud je energie fotonů vyšší než 1,02 MeV, a pravděpodobnost této přeměny se zvyšuje s rostoucí energií fotonů. Principem je skutečnost, že při průchodu fotonu v blízkosti silového pole jádra se může přeměnit na elektron a pozitron. Dochází pak k postupné ztrátě energie pozitronu a k jeho interakci s elektronem, při čemž obě částice zanikají a jejich energie je vyzařena ve dvou stejných fotonech, každý o energii 0,511 MeV. Tato přeměna se též nazývá anihilace [3].

2.3 Biologické účinky ionizujícího záření

Mechanismus účinků elektromagnetického záření na tkáň vychází ze změn fyzikálních a chemických vlastností látek. Fyzikální změny jsou tzv. přímé a řadí se zde excitace a ionizace. Mezi chemické patří vznik volných radikálů a jde o tzv. nepřímé změny. Biologické účinky následují po chemických změnách a mohou být reverzibilní, nebo ireverzibilní [3].

Na subcelulární úrovni se rozvíjí postradiační změny především na základě přímých interakcí fotonů s cílovými molekulami a jejich následnou excitací a ionizací. Ionizující záření ale způsobuje změny jak v samotné buňce, tak v jejím okolí, především jde o mechanismy spojené s tvorbou reaktivních metabolitů z vody, tzv. radiolýzu vody. Výsledkem těchto reakcí je vznik radikálů, který je spojen s přítomností kyslíku, dusíku nebo organických sloučenin. Mezi volné kyslíkové radikály se řadí superoxidový radikál O_2^- , peroxid vodíku H_2O_2 nebo hydroxylový radikál OH, který je pro biomolekuly nejvíce poškozuující [13]. S kyslíkovými radikály je spojen kyslíkový efekt. Jeho účinek spočívá v tom, že brzdí reparační procesy a zároveň stimuluje tvorbu radikálů. To ovlivňuje hodnotu pH (ve dráze záření dochází k jeho poklesu, v okolí stoupá), viskozitu uvnitř cytoplazmy, potenciál buněčných membrán či osmotický tlak. Výsledkem těchto změn může být poškození buňky nebo její smrt.

Změny na molekule DNA závisí na její velikosti a struktuře. Působením záření vznikají na řetězcích dvoušroubovice DNA zlomy, čímž se molekula buď fragmentuje na více úseků s nižší molekulovou hmotností, nebo se vlivem zlomů jen na jedné spirále a uvolněním vodíkových vazeb stává ohebnější. Následkem může být vznik nových vazeb uvnitř jedné molekuly DNA, nebo mezi dvěma molekulami. Výsledkem působení ionizujícího záření na genomu jsou bodové mutace jednotlivých nukleotidových párů a chromozomální translokace. Buňka reaguje na poškození genetické informace tím, že tvoří supresorové proteiny, které zpomalují syntézu DNA. Je to snaha zabránit přenosu případných vad genomu do dalších generací. Velká část změn DNA způsobených radiací je reverzibilní.

nádoru zářením je minimální. Křivka z značí závislost rizika ireverzibilního poškození zdravé tkáně na dávce. Bod Q na ní představuje toleranční dávku orgánu či tkáně, po jejímž překročení dochází k výraznému nárůstu nevratných poškození [3].

Účinek záření na zdravé tkáně

Při radioterapii je vždy spolu s tumorem ozářena i zdravá okolní tkáň. Ta se nachází dokonce i v samotném nádoru, který představuje tzv. gross tumor volume (GTV). Dále je zdravá tkáň ozařována při zvětšení objemu o bezpečnostní lemy. Ty jsou dva a jedná se o CTV (clinical target volume), který se zavádí z důvodu mikroskopické invaze nádoru, a PTV (planning target volume), který je přítomen z důvodu nepřesnosti nastavení pacienta. K ozáření zdravých tkání však dochází i mimo PTV z důvodu průchodu záření tělem pacienta před a za cílovým objemem. Ty orgány, které by pacientovy při jejich radiačním poškození způsobovaly závažnější zdravotní potíže, se nazývají kritické orgány.

Na toleranci zdravých tkání závisí při radikální radioterapii výše celkové aplikované dávky. Je potřeba zhodnotit riziko poškození zdravých orgánů, protože je důležitým kritériem pro indikaci radioterapie, volbu energie záření, frakcionačním režimu a tvorbě samotného ozařovacího plánu spolu s určením polohy pacienta či užití fixačních pomůcek [3].

Nežádoucí účinky radioterapie

Nežádoucí účinky radioterapie se dělí podle rozsahu na lokální a systémové, podle času vzniku na časně a pozdní. Lokální radiační reakce se vyskytují v ozařované oblasti. Tyto účinky souvisí s průchodem svazku záření tělem pacienta a jsou tedy přesně lokalizovatelné. Systémové příznaky jsou spíše subjektivní a nespecifikovatelné. Patří mezi ně celková únava, malátnost, nechutenství, nevolnost až zvracení. Projevují se při ozařování větších objemů tkáně, obzvláště lokalizovaných v oblasti břicha. Při ozařování většího objemu kostní dřeně pak mohou být tyto komplikace hematologické.

Časné radiační reakce se projevují u tkání, které se rychleji dělí, jako je kůže, sliznice a hemopoetický systém. Při rychlejším buněčném cyklu je tedy nástup těchto reakcí rychlejší, na druhou stranu ale rychleji regenerují. Doba nástupu těchto účinků souvisí s životností těchto buněk a jejich intenzita závisí na počtu zaniklých kmenových buněk a těch nově vytvořených. Pozdní reakce se objevují u tkání, jejichž buněčný cyklus je pomalejší. Týkají se tedy jater, ledvin, srdce, plic, centrálního nervového systému či svalů. Radiační poškození se v tomto případě vyskytuje po týdnech až měsících od ukončení léčby. Vyskytuje se snížená funkce orgánu, atrofie či fibróza [3].

Možnosti ovlivnění nežádoucích účinků

Mezi faktory ovlivňující vznik a závažnost nežádoucích reakcí patří celková výše aplikované dávky, velikost ozařovaného objemu, volba techniky ozařování, frakcionace, radiopotenciace a také celkový stav pacienta.

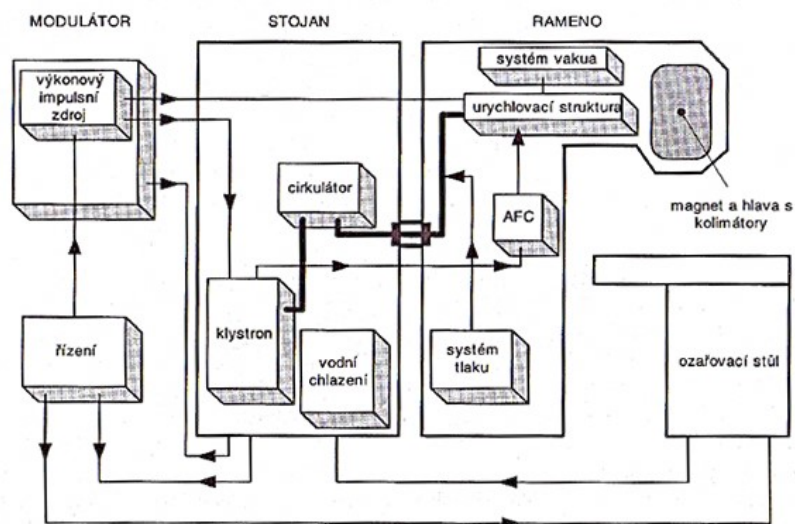
Aplikovaná dávka souvisí se vznikem časných i pozdních reakcí. Vznik časných reakcí lze ovlivnit rozvozením terapie do delšího časového úseku, například vložení dvoutýdenní pauzy. Tím je umožněna reparace zdravých tkání, ale dojde také k repopulaci nádorových buněk, a tedy snížení účinku radioterapie. Velikost ozařovaného objemu by měla být pro prevenci pozdních reakcí co nejmenší. Tato

snaha o minimalizaci cílového objemu je také důležitá pro akutní reakce, jejichž rozvoj může limitovat léčbu. Ke zmenšení velikosti ozařovaného objemu je důležitý také výběr ozařovací techniky, kdy se volí směry paprsků tak, aby co nejlépe pokrývaly cílový objem a zároveň zasahovaly co nejméně zdravé tkáně, a především kritické orgány. Frakcionace potom představuje rozložení celkové dávky do jednotlivých dávek v čase. Radiobiologicky nejúčinnější by bylo aplikovat letální dávku najednou, to však není možné kvůli limitaci okolními tkáněmi. Je tedy nutné dávku aplikovat v několika částech. Radiopotenciace se využívá nejčastěji ve formě konkomitantní chemoradioterapie, kdy jsou během léčby zářením pacientovi podávána cytostatika, například platinové deriváty či taxany. Stav pacienta a jeho režim má také na léčbu velký vliv. Pro péči o ozařovanou pokožku je doporučováno například její omývání vodou a řádné vysoušení, používání kosmetických přípravků, které nevysušují či nošení bavlněného prádla [3].

2.4 Lineární urychlovač

Lineární urychlovač je v současné době základním přístrojem využívaným v teleterapii. Základem lineárních urychlovačů jsou mikrovlnné rezonátory, které jsou uspořádány lineárně. Jsou buzené na frekvenci 2–3 GHz, impulsy mají amplitudu 50–130 kV se šířkou 5–10 μ s. Pro terapii fotony se využívá energií v rozmezí 4–23 MeV, u elektronové terapie potom 4–20 MeV. Budící výkony se pohybují až do 5 MW. Účinnost přeměny elektrické energie na zářivou dosahuje maximálně 10 %. Velikost ozařovacích polí u terapie fotony se ve vzdálenosti jednoho metru od ohniska ke kůži pohybuje v rozmezí 0,6–40 cm.

Lineární urychlovač urychluje svazek elektronů na lineární dráze. Elektronů se získávají pomocí termoemise žhaveného vlákna. Po urychlení elektronů v urychlovací struktuře pomocí elektromagnetického pole se vytváří elektronový nebo fotonový svazek záření. Funkcí lineárního urychlovače je tedy zejména tvorba elektronů elektronovým dělem, generování mikrovlnného záření pro urychlovací strukturu, urychlení elektronů v urychlovací struktuře a v neposlední řadě fokusace terapeutického svazku (viz Obrázek 2) [1].



Obrázek 2: Blokové schéma lineárního urychlovače

Elektronové dělo

Elektronové dělo tvoří žhavená katoda s mřížkou. Anodu tvoří samotný počátek urychlovací trubice a katoda je z wolframu. Díky žhavení jsou z jejího povrchu uvolňovány elektrony, které jsou následně v jednotlivých impulzech přitahovány k mřížce a dostávají se do urychlovače. V urychlovací struktuře je vytvořeno velmi silné vysokofrekvenční pole, pomocí něhož jsou elektrony urychlovány. Ke generování pulzů se využívají dutinové rezonátory (klystrony a magnetrony). Délka pulzů se pohybuje mezi 5–10 μ s, frekvence 3 GHz s výkonem do 5 MW.

Klystron je mikrovlnný výkonový zesilovač využívající vysokonapěťové impulsy. Využívá se zejména dvoudutinových klystronů. Katoda generuje elektrony do první dutiny, kde je mikrovlnným signálem modulován jejich tok. Po urychlení vstupují elektrony do druhé dutiny. Tam indukují elektromagnetické pole o stejné frekvenci. Energie tohoto pole je vedena vlnovodem do urychlovací struktury. Magnetron je mikrovlnný výkonový generátor. Elektrony jsou urychleny silným magnetickým polem, které je kolmé na příčný řez magnetronu, a po jejich průchodu skrz soustavu dutin se v anodě indukují proud. Ten vysílá mikrovlnné elektromagnetické pole do vlnovodu [1].

Urychlovací struktura

Urychlovací strukturu tvoří měděná evakuovaná trubice, která je rozdělena na urychlovací dutiny pomocí prstenců. Ke zdroji mikrovlnných pulzů se spojuje vlnovodem. Urychlovací struktura je uvedena do rezonance a dochází ke vzniku stojatého vlnění. Shluk elektronů je z elektronového děla je vtážen pomocí elektrického pole na začátek urychlovací struktury. Po vstupu do dutiny jsou elektrony elektrickým polem posunuty na její konec. Následuje změna polarity stojaté vlny, při které jsou elektrony posunuty do další dutiny. Energie a rychlost fotonů se tímto mechanismem stále navyšuje [1].

Tvorba svazku

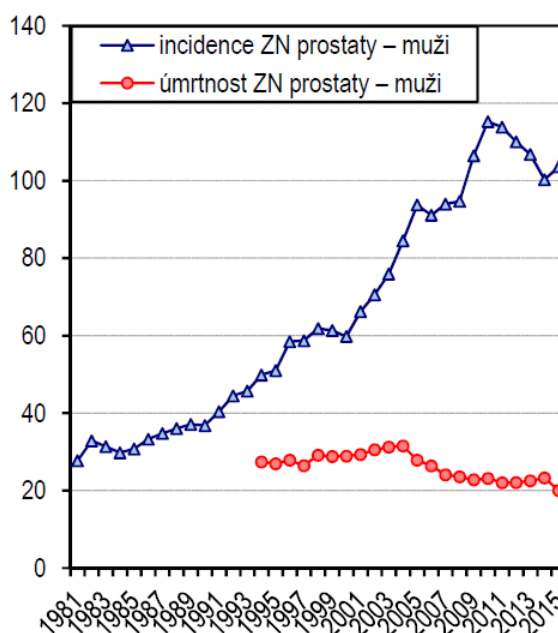
Na konci urychlovací struktury mají elektrony formu úzkého rovnoběžného svazku. Jeho průchodem soustavou cívek se koncentruje a je naveden do stáčecího magnetu, tzv. bendingu, kde je po kruhové dráze stáčen o 90° nebo 270°. Tímto mechanismem se vytváří energetický filtr. Jeho princip spočívá v tom, že elektrony s různou energií a rychlostí se na dráze zakřívují s různým poloměrem. Na výstupní okénko urychlovací struktury poté dopadají pouze elektrony s požadovanou energií. Výstupní okénko je z hliníkového nebo titanového plechu, jeho tloušťka se pohybuje v rozmezí 15–40 μ m. Tepelná stabilita okénka je zajištěna jejím chlazením vzduchem či vodou v trubkovém rámu.

Pokud je požadována terapie pomocí urychlených elektronů, jejich svazek dopadá na rozptylové fólie a vzniká široký svazek téměř monoenergetických elektronů. Svazek je dále tvarován kolimačním systémem, který tvoří wolframové clony, a přídavnými tubusy. Naopak při terapii brzděním urychlené elektrony dopadají na měděný terčík. Maximální energie takového záření je potom rovna energii urychlených elektronů. Svazek brzděného záření je poté formován kolimačním systémem, nejčastěji tzv. multileaf kolimátorem, díky němuž lze přizpůsobit svazek dle ozařovaného objemu i do nepravidelných tvarů [1].

3 Radioterapie prostaty

Zhoubný nádor prostaty představoval v České republice v roce 2015, po nemelanomových kožních zhoubných nádorech, druhý nejčastější nádor u mužů s incidencí 136,1 případů na 100 000 mužů [7]. To představuje oproti roku 2014 nárůst o asi 5 %. Od začátku 90. let byl zaznamenán prudký nárůst incidence, v posledních letech však incidence mírně klesá. I přes tento růst nových případů onemocnění míra standardizované úmrtnosti na zhoubné nádory prostaty klesala a v posledních letech je stabilizovaná (viz Obrázek 3). V roce 2015 představovala v České republice 25,6 zemřelých na 100 000 mužů. Relativní pětileté přežití u pacientů diagnostikovaných v letech 2010–2015 dosahovalo 90 %, což je o 7 % více než v předchozím období let 2005–2009. To svědčí jednak o případech s benigním průběhem, ale také o vyšší úspěšnosti léčby.

Známým rizikovým faktorem pro rozvoj karcinomu prostaty je pouze věk, což znemožňuje primární prevenci. V časně detekci se ale uplatňuje palpační vyšetření prostaty per rectum a stanovení hladiny prostatického specifického antigenu v krvi. Je doporučováno tento screening provádět od 50. roku věku [8].



Obrázek 3: Vývoj standardizované incidence a úmrtnosti na zhoubný nádor prostaty (na 100 000 mužů, evropský standard)

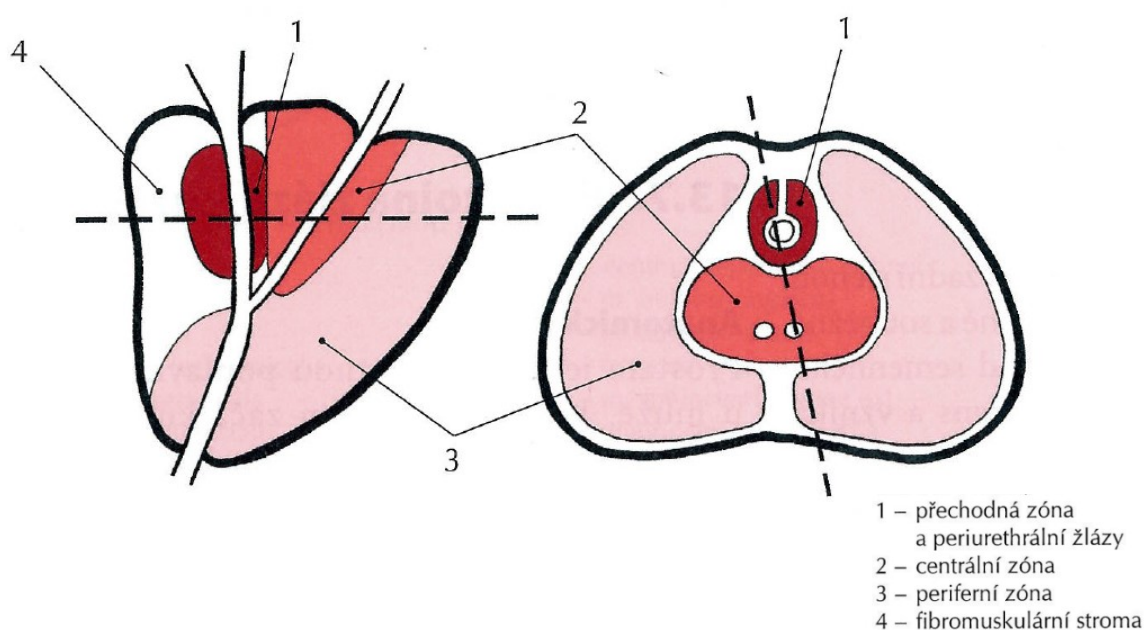
3.1 Anatomie prostaty

Předstojná žláza neboli prostata je mužská přídatná pohlavní žláza uložená těsně pod močovým měchýřem kolem počátku močové trubice. Popisuje se na ní horní plocha (basis prostatae), která je umístěná pod močovým měchýřem, a hrot prostaty (apex prostatae) uložený kaudálně. Prostatou vede močová trubice (pars prostatica urethrae) a lze tedy odlišit preurethrální a retrourethrální část prostaty. Také se rozlišuje její přední, zadní a laterální plocha. Přední plocha je uložena směrem k symfýze, ke

keré je fixována ligamenty. Zadní plocha je přivrácená směrem k rektu, od kterého je oddělena vazivovou ploténkou. Díky této blízkosti je možné prostatu vyšetřit per rectum manuálně či pomocí ultrasonografické sondy.

Předstojná žláza je pokryta vazivovým obalem, na který z vnějšku přiléhá žilní pleteň. Tyto struktury pak kryje pánevní fascie a vzniká tak další obal, capsula periprostatica, která fixuje prostatu k okolí. Prostata je tvořena tuboalveolárními žlázami, hladkou svalovinou a vazivovým stroma. Žlázy produkují prostatický sekret, který se při ejakulaci vypudí do močové trubice, a podílí se až na 30 % objemu ejakulátu. Hladká svalovina obklopuje jednotlivé žlázy a spolu s vazivovým stromatem prostupují celou prostatou. Svalovina ve stěně prostatické části močové trubice navazuje na svalovinu krčku močového měchýře a při ejakulaci dochází k jejím kontrakcím.

Podle vývojového původu žláz, jejich polohy a klinických odlišností se prostata dělí na tři zóny. Jedná se o periferní zónu, centrální zónu, a mezi nimi uloženou přechodnou zónu (viz Obrázek 4). Periferní a centrální zónu odlišují jejich různé žlázové složky. Nejobjemnější je periferní zóna obsahující dlouhé a rozvětvené žlázy, které vedou od povrchu zadní plochy prostaty po laterálních plochách až dopředu. Na transverzálním řezu má tato zóna tvar podkovy, jejíž otevřená část je orientována ventrálně. Žlázy periferní zóny tvoří asi 70 % objemu prostaty a tvoří také největší část sekretu. Centrální zóna prostaty, také zvaná vnitřní, obsahuje podslizniční žlázy. Je uložena okolo ductus ejaculatorius a tvoří asi 25 % objemu prostaty. Zónou s nejmenším objemem je přechodná zóna, která představuje asi 5 % objemu prostaty. Nachází se kolem urethry a patří k ní také žlázy ležící ve sliznici močové trubice periurethrálně. Ventrálně před touto zónou se nachází fibromuskulární stroma, což je nežlázová část prostaty složená z vaziva a hladké svaloviny. Zdrojem maligních buněk, na jejichž podkladě vzniká karcinom prostaty, je periferní zóna. Naopak vznik benigní hypertrofie prostaty je podmíněn hyperplazií žláz přechodné zóny a periurethrálních žláz [6].



Obrázek 4: Zóny prostaty

3.2 Vývoj radioterapie prostaty

Studie z posledních dvaceti let ukazují, že pro zlepšení výsledků radioterapie prostaty je výhodné užití vyšších dávek záření. Nevhodné je ale pro tyto účely použití konformních technik, protože mají za následek vyšší toxicitu rizikových orgánů, především konečníku a močové trubice, zvyšují také riziko rozvoje sexuální dysfunkce.

S technickým rozvojem se zlepšovaly také možnosti samotného plánování radioterapie. V osmdesátých letech dvacátého století se začala k plánování radioterapie využívat výpočetní tomografie a došlo tak k rozšíření trojrozměrné konformní radioterapie (3D CRT). Použití této techniky pro radioterapii prostaty představovalo navýšení dávky na hodnoty až kolem 70 Gy se současným šetřením okolních zdravých struktur.

V devadesátých letech pokračoval vývoj plánovacích softwarů. Do klinické praxe začaly být také zaváděny tzv. multileaf kolimátory, které představují tenké, pohyblivé se lamely, pomocí nichž dochází ke tvarování svazku. Tato kolimace je podstatou techniky radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), která je v současnosti standardem pro zevní radioterapii prostaty. Při plánování se stanovuje maximální dávka v cílovém objemu, a naopak co nejmenší možná dávka záření pro okolní tkáně (tzv. constraints). Je tak umožněno navýšit dávku v cílovém objemu až nad 81 Gy.

Využití konformních technik radioterapie, tedy takových, při kterých se svazek záření přizpůsobuje cílovému objemu, zvyšuje důležitost opravdu přesného dodání dávky do požadované tkáně. Je tedy nezbytné se zaměřit na pohyb samotného cílového objemu. Pro tento účel byla rozvinuta technika obrazem řízené radioterapie (image guided radiotherapy, IGRT), při které je možné denní sledování pozice požadovaných struktur.

Dalším stupněm vývoje je stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Ta představuje techniku velmi konformní radioterapie, při níž jsou při jedné až pěti frakcích dodávány extrémně vysoké dávky záření. V počátcích byla využívána zejména pro oblast mozku, ukázalo se ale, že je možné tuto techniku bezpečně využít i pro léčbu extrakraniálních struktur. K dalším metodám, využívajících se při radioterapii prostaty, se řadí protonová terapie a vedle technik zevní radioterapie dochází také k vývoji brachyterapie (BRT).

Snaha využívat při radioterapii prostaty vysoké dávky záření, rozložené do několika málo frakcí, tedy není novinka. Vychází se ze skutečnosti, že nádory prostaty představují nádory s nízkou frakcí proliferujících buněk, poměr α/β je u nich nižší než u epitelálních nádorů. Poměr α/β definuje senzitivitu tkání k frakcionačním režimům. Vyšší dávky záření při jednotlivých frakcích jsou tedy pro léčbu nádorů prostaty z radiobiologického hlediska výhodné [4].

3.3 Radioterapie prostaty pomocí systému CyberKnife

Stereotaktická radioterapie prostaty systémem CyberKnife využívá ke korekci jejího intrafrakčního pohybu řízení obrazem v reálném čase, a umožňuje dodání optimální terapeutické dávky do cílového objemu s jejím rapidním poklesem do struktur v jeho blízkosti, což vede k lepší lokální

kontrole nádoru. Její použití u pacientů s nízkým nebo středním rizikem dosahuje výborných výsledků v době přežití bez recidivy. Pro monitorování odpovědi na léčbu slouží stanovení hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA), což je biomarker pro karcinom prostaty [19].

Terapie prostaty pomocí technologie CyberKnife se skládá ze čtyř kroků, a to z implantace zlatých zrn do prostaty, dále plánování léčby, samotné terapie, a nakonec kontrolní fáze. První fází představuje implantaci čtyř až šesti zlatých zrn do prostaty, které slouží jako markery zaměření (tzv. gold fiducial markers, GFM). Zavádění probíhá pod ultrazvukovou kontrolou při transrektální ultrasonografii (TRUS) asi týden před zahájením ozařování. Markery jsou v podobě zlatých zrn, mající průměr přibližně 0,8 mm a délku 5 mm. Samotná aplikace je prováděna jehlou velikosti 19 G (což odpovídá vnějšímu průměru 1,1 mm) a délky 15–20 cm. Tato zrna se umisťují na apex předstojné žlázy, dále do střední laterální zóny a na bázi. Vzdálenost mezi jednotlivými markery musí dosahovat alespoň dvou centimetrů, a vzdálenost mezi nimi a tumorem by neměla být větší než 5–6 cm. Dále pak by úhel mezi jednotlivými skupinami markerů neměl být menší než 15°.

Druhý krok terapie, tedy plánování, spočívá v provedení vyšetření pomocí výpočetní tomografie, a zpracování radioterapeutického plánu lékařem. Vyšetření probíhá týden po implantaci markerů a je nutné zobrazit celou prostatu s markery. Při CT je důležité dbát na přípravu pacienta před vyšetřením, která zahrnuje vyprázdnění močového měchýře, ať už spontánním močením nebo katetrizací, dále vyprázdnění střev pomocí klyzmatu a případné zavedení balonku do rekta pro jeho imobilizaci. Po pořízení snímků následuje samotná tvorba plánu léčby radioterapeutem, kdy jsou stanoveny dávky pro cílový objem a rizikové struktury v okolí, jako je močový měchýř a jeho stěna, uretra, rektum, varlata či bulbus penisu. Nejvyšší koncentrace dávky připadá na periferní zónu prostaty a díky tomu, že CyberKnife umožňuje přesné zaměřování cíle, lze ochránit přilehlé nervové struktury.

Třetí fáze zahrnuje samotnou radioterapii. Je využíváno více protokolů, jako například: pět frakcí po 7 Gy, celkově je tedy aplikováno 35 Gy; čtyři frakce po 9,5 Gy, celkově 38 Gy; nebo pět dávek po 7,25 Gy, celkem 36,25 Gy. V případě, že se v průběhu léčby nevyskytnou žádné komplikace, je možné radioterapii poskytnout v průběhu jednoho týdne. Čtvrtou, poslední fází, je kontrola, tzv. post-planning. Provádí se čtyři týdny po ukončení léčby a má za úkol zhodnotit léčbu pomocí CT vyšetření či image fusion techniky s využitím výpočetní tomografie a magnetické rezonance.

Nežádoucí účinky terapie pomocí systému CyberKnife je možné rozdělit do dvou skupin. První z nich, tzv. přechodné komplikace, trvají zpravidla dva až čtyři měsíce. Řadí se mezi ně obtíže při močení, zejména urgencye a pálení během močení, a rektální potíže, zahrnující urgenci peristaltiky a podráždění hemoroidů. Druhá skupina souvisí přímo s léčbou a patří zde především erektilní dysfunkce [5].

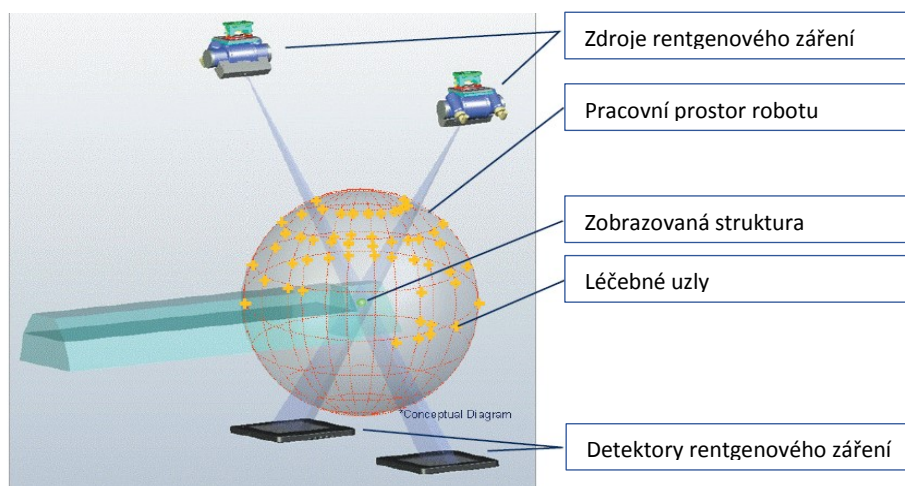
4 CyberKnife

CyberKnife je robotický radiochirurgický systém, umožňující neinvazivní léčbu tumorů kdekoli v těle, například v plicích, mozku, prostatě, játrech, pankreatu či ledvinách. Při léčbě jsou do tumorů dodávány vysoké dávky záření s velkou přesností. CyberKnife patří do technologie radioterapie řízené obrazem. Systém je schopen přizpůsobit svazek individuálně dle tvaru cílového objemu. To je zajištěno ozařováním cíle asi 150 svazky záření z různých směrů. Technologie CyberKnife představuje zdokonalení nejpokročilejší konvenční radioterapeutické techniky, tedy radioterapie s modulovanou intenzitou. Podobně jako IMRT dodává CyberKnife vysoce konformní dávky záření, které odpovídají tvaru tumoru a šetří přilehlé zdravé tkáně [18].

Základní komponenty systému CyberKnife lze rozdělit do několika skupin: systém pro distribuci dávky, zobrazovací systém, technika pro zaměřování cíle a plánování léčby. Systém pro distribuci dávky se skládá z lineárního urychlovače, šestiosého robotického manipulátoru a kolimátorů. Zobrazovací systém tvoří dvě rentgenky osazené na stropě a dva jim odpovídající detektory zabudované v podlaze. Zaměřování cíle je umožněno několika různými metodami: Synchrony Respiratory Tracking System, InTempo Adaptive Imaging Sytem, Fiducial Tracking, Xsight Spine Tracking System, Xsight Lung Tracking System a 6D Skull Tracking. Plánovací software pro systém CyberKnife se jmenuje MultiPlan.

4.1 Systém pro distribuci dávky

Systém pro distribuci dávky zahrnuje lineární urychlovač, připevněný na robotickém manipulátoru se šesti stupni volnosti, a kolimátory. V přístroji CyberKnife je využit lineární urychlovač s energií 6 MV. Robotický manipulátor je naprogramován tak, aby prováděl pohyby pouze v předem stanoveném pracovním prostoru (viz Obrázek 5). Navržený pracovní prostor počítá s pozicemi objektů v léčebném poli, jako je patientský stůl, rentgenky, detektory, strop či podlaha. Riziko kolize je eliminováno tím, že jsou navrženy vhodné dráhy, ve kterých se manipulátor může pohybovat. V prostoru jsou také předem definovány body, nazvané léčebné uzly (nodes), kde se manipulátor může zastavit a začít zářit. V každém uzlu může být lineární urychlovač nastavený do různých směrů paprsku.



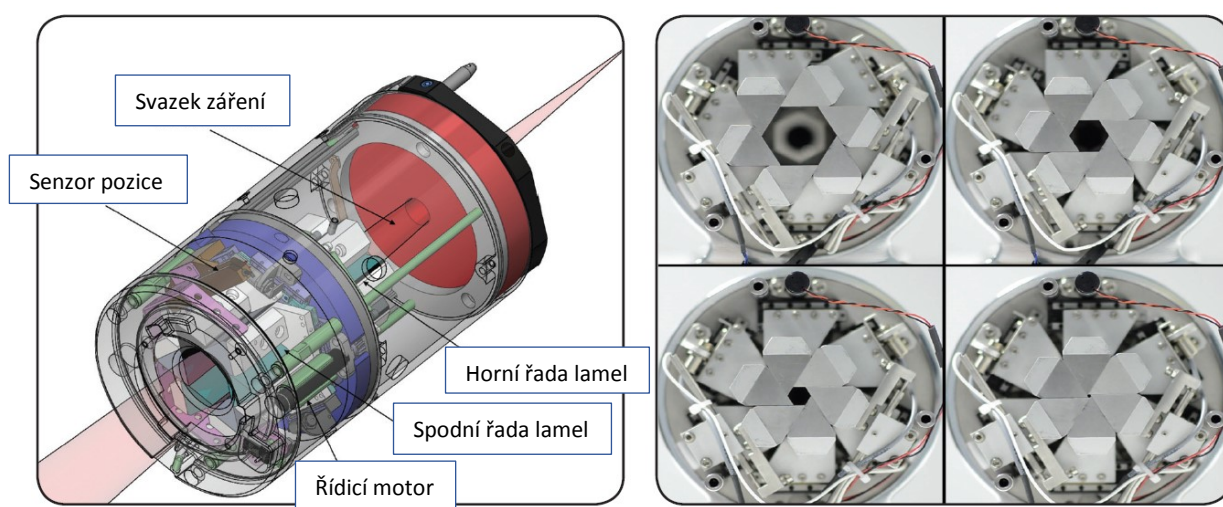
Obrázek 5: Pracovní prostor robotického manipulátoru

Pracovní prostor robotu také bere v úvahu pozici pacienta a jen navržen tak, aby nepřišel do kontaktu s pacientem. Je toho dosaženo vytvořením bezpečné zóny okolo pacienta a stolu, na kterém je napolohován. Tato bezpečnostní zóna sestává ze dvou částí – fixní a dynamické. Pevná zóna je definována pomocí zobrazovacího systému a zahrnuje část těla pacienta, která je ozařována, zatímco dynamická zóna obklopuje celé jeho tělo. Velikost dynamické bezpečnostní zóny volí uživatel a je založena na velikosti pacienta, na výběr je potom ze tří možností – malý, střední a velký. Bezpečnost pacienta je dále rozšířena přítomností senzorů dotyku umístěných na distálním konci sekundárního kolimátoru lineárního urychlovače. Kontakt se senzory způsobí nouzové zastavení veškerého pohybu systému.

Kolimátory

Sekundární kolimátory slouží k vymezení tvaru svazku záření. Systém CyberKnife může využívat sekundární kolimátory více velikostí, které mohou být měněny buď manuálně, nebo automaticky. Dělí se na fixní kolimátor, kolimátor Iris a InCise kolimátor. Fixní kolimátory vymezují kruhový svazek o dvanácti různých průměrech v rozmezí pěti až šedesáti milimetrů při vzdálenosti 800 mm od izocentra. Konkrétně se jedná o poloměry 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 20; 25; 30; 35; 40; 50 a 60 mm. Při změně těchto kolimátorů se manipulátor pro každý z nich pohybuje samostatnou cestou. Pro změnu fixních kolimátorů se využívá funkce Xchange. Jedná se o automatickou změnu kolimátorů před a během ozařování, což odstraňuje nutnost přerušování ozařování a vstupování do ozařovací místnosti, které by mohlo vyrušit pacienta a způsobit změnu jeho polohy. Pro tuto funkci se využívá robotického měniče kolimátorů (Xchange Robotic Collimator Changer).

Kolimátor s proměnlivou clonou Iris (Iris Variable Aperture Collimator, viz Obrázek 6) umožňuje v případě potřeby automatickou změnu apertury pro každý paprsek zvlášť. Sestává ze dvou částí s šesti wolframovými segmenty na každé z nich, kdy každá vytváří clonu tvaru šestiúhelníku. Obě části jsou proti sobě posunuty o 30°, díky čemuž je vytvořen dvanáctiúhelníkový otvor. Další součástí je senzor pozice a řídicí motor. Kolimátor Iris nahrazuje zmíněných dvanáct fixních kolimátorů [15, 17].



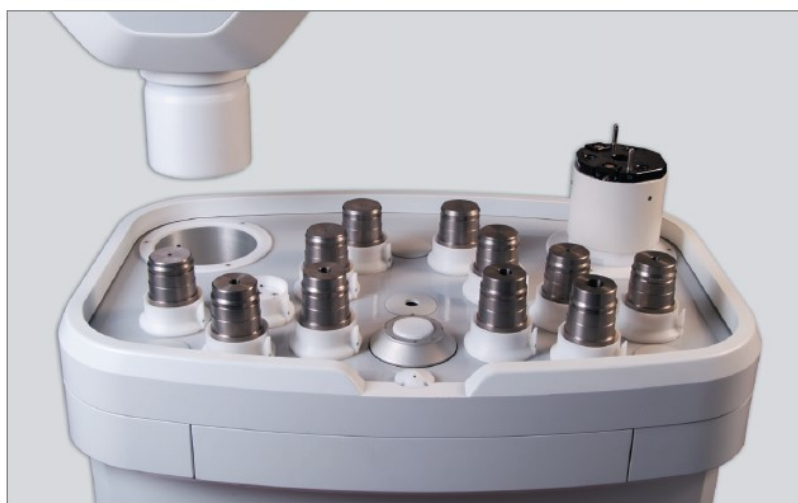
Obrázek 6: Stavba kolimátoru Iris (vlevo), a pohled na kolimátor při různých velikostech apertury (vpravo)

InCise Multileaf Collimator se řadí, jak už název napovídá, mezi lamelové kolimátory (viz Obrázek 7). Sestává ze 41 párů lamel, kdy každá má tloušťku 2,5 mm. Jeho proměnlivá apertura je schopna vyclonit svazek o maximální velikosti 10×12 cm při vzdálenosti od zdroje k izocentru 800 mm. Tento kolimátor vytváří vysoce konformní tvary svazků, má větší velikost pole než kolimátor Iris či fixní kolimátory, a díky tomu umožňuje iradiaci objemnějších cílových objemů s výrazně nižším počtem svazků. To má za následek kratší dobu léčby a rozšíření klinických možností systému [15, 20].



Obrázek 7: Kolimátor InCise

Robotický měnič kolimátorů je kompatibilní se všemi fixními sekundárními kolimátory a také s kolimátorem Iris. Stůl robotického měniče (viz Obrázek 8) obsahuje dvě pouzdra, jedno pro dvanáct fixních kolimátorů a druhé pro kolimátor Iris, každý kolimátor je potom umístěn ve svém vlastním držáku. Pro zajištění bezproblémového chodu je měnič kolimátorů vybaven snímači přítomnosti umístěnými v příslušných držácích a pouzdrech. Dále je zde laserový senzor poskytující informaci o zarovnání kolimátorů v řadě, a bezpečnostní čidla.



Obrázek 8: Stůl robotického měniče kolimátorů

4.2 Zobrazovací systém

Systém CyberKnife používá k lokalizaci cíle v průběhu léčby dvě rentgenky připevněné na strop a zobrazovací detektory upevněné v zemi v odpovídající poloze. Zdroje rentgenového záření jsou umístěny tak, že se emitované paprsky ortogonálně protínají a vytváří zobrazovací centrum umístěné 92 cm od země.

Snímky jsou v reálném čase digitalizovány a srovnávány se snímky pacienta pořízenými pomocí výpočetní tomografie. Tato technika umožňuje stanovit posuny cíle v průběhu samotné frakce a automaticky tyto odchylky kompenzovat pomocí robotického manipulátoru. V Tabulce 1 jsou uvedeny maximální odchylky, které je systém schopen kompenzovat bez nutnosti pohybovat pacientem. Systém pracuje s šesti různými hodnotami. V translaci se jedná o osy X, Y a Z, v rotaci jsou zavedeny osy otáčení Yaw, Pitch a Roll.

	RoboCouch System	RoboCouch Systém se zaměřením na prostatu	Standardní ozařovací stůl	Standardní ozařovací stůl se zaměřením na prostatu
X, Y a Z	± 10 mm	± 10 mm	± 10 mm	± 10 mm
X, Y a Z s použitím Synchrony Respiratory Tracking System	± 25 mm	± 25 mm	± 25 mm	± 25 mm
Pitch	$\pm 1,5^\circ$	$\pm 5^\circ$	$\pm 1^\circ$	$\pm 5^\circ$
Roll	$\pm 1,5^\circ$	$\pm 1,5^\circ$	$\pm 1^\circ$	$\pm 1^\circ$
Yaw	$\pm 1,5^\circ$	$\pm 1,5^\circ$	$\pm 3^\circ$	$\pm 3^\circ$

Tabulka 1: Hodnoty korekčních rozsahů pro jednotlivé osy

Zdroje rentgenového záření mají následující vlastnosti: možné napětí na rentgence se pohybuje v rozmezí 40 až 150 kV; velikost ohniska je pro vysokou fokusaci 1,2 mm a pro nízkou fokusaci 0,6 mm; příkon anody činí 40 kW pro nízkou fokusaci a 100 kW pro vysokou fokusaci. Filtr je aluminiový o tloušťce 2,5 mm; možné režimy spuštění jsou jak synchronní, tak asynchronní; kolimátor je fixní.

Specifikace detektorů rentgenového záření je následující: počet pixelů je 1024×1024 , plocha samotného detektoru činí $409,6 \times 409,6$ mm², doba integrace je minimálně 66,45 ms, dynamický rozsah dosahuje hodnot více než 75 dB, energie detekovaného záření je v rozmezí 40 keV–15 MeV a celkové rozměry detektoru včetně krytu jsou $672 \times 599 \times 44$ mm³.

4.3 Technika zaměřování cíle

Přesné sledování cíle a kompenzace jeho pohybů jsou nedílnou součástí systému CyberKnife. Cílový objem je zaměřován po celou dobu samotné léčby a distribuce dávky je automaticky měněna tak, aby účinně kompenzovala jakýkoliv jeho pohyb. Toho je dosaženo použitím zobrazovacího systému integrovaného do systému dodávání léčby. Systém navádění obrazem vypočítá potřebné nastavení

pozice pacienta. Během nastavování pacienta má obsluha dle potřeby možnost buď automatického nastavení polohy pacienta systémem, nebo manuálního srovnání jeho polohy na ozařovacím stole. Tento proces je vyžadován pouze na počátku samotné frakce, kdy pacient přichází k terapii, a je zajištěn snímky z CT. Na ty jsou kladeny následující požadavky: maximální počet řezů je 512, hodnota anodového napětí by měla být 120 kV, elektrické množství by mělo být minimálně 400 mAs a tloušťka řezu menší než 1,5 mm při kontinuálním obrazu (bez mezer). V průběhu léčby systém automaticky koriguje pozici lineárního urychlovače, a tím zacílí záření, pro veškeré pohyby pacienta v rámci stanovené tolerance.

Sledování cíle je v systému CyberKnife dosaženo použitím jedné nebo více možných metod zaměřování, tedy Fiducial Tracking, Xsight Spine Tracking System, Xsight Lung Tracking System a 6D Skull Tracking. Metody Synchrony Respiratory Tracking System a InTempo Adaptive Imaging System jsou techniky kompenzace pohybu a jsou používány ve spojení s příslušnými metodami sledování cíle. Synchrony System je využíván ke kompenzaci opakovaných pohybů, jako jsou ty vyvolané dýcháním. InTempo System je použit k vyrovnání rychlých, nepravidelných pohybů odehrávajících se v prostatě. Přesnosti těchto metod jsou uvedeny v Tabulce 2.

	Bez použití Synchrony Respiratory Tracking System	S použitím Synchrony Respiratory Tracking System
Fiducial Tracking	méně než 0,95 mm	méně než 1,5 mm
Xsight Lung Tracking Systém		
Xsight Spine Tracking Systém	méně než 0,95 mm	nedostupné
6D Skull Tracking		

Tabulka 2: Přesnost zaměření cíle pro jednotlivé metody

Synchrony Respiratory Tracking System

Tento systém kontinuálně synchronizuje paprsky s cílovým objemem, který se pohybuje v důsledku dýchání. Je toho docíleno vytvořením korelačního modelu mezi schématem pacientova dýchání, které je monitorováno v reálném čase, a lokalizací cílového objemu v různých bodech respiračního cyklu. Umístění cíle je určeno pomocí rentgenových snímků samotné léze nebo interních markerů, zatímco průběh dýchání je monitorován s využitím externích markerů založených na LED s optickými vlákny. Rentgenové snímky potřebné pro vytvoření korelačního modelu mezi vnějšími pohyby hrudní stěny a vnitřními pohyby cílového objemu mohou být získány manuálně v sekvenci definované uživatelem, nebo použitím plně automatizované funkce. Systém automaticky zvolí nejlepší korelační model, který je využit pro konkrétní léčbu, zvolením toho modelu, který minimalizuje celkovou chybu korelace. Model je založen na posledních patnácti souborech rentgenových snímků a je aktualizován při každém dalším zhotovení snímku tak, že nejstarší snímek je vždy vyřazen. Hodnota přípustná chyba korelačního modelu může být modifikována uživatelem a každé porušení této hodnoty způsobí pozastavení probíhající léčby [15, 17]. Maximální hodnota, kterou může tento systém korelovat

v translačním pohybu, tedy v osách X, Y a Z, je 50 mm. Pro rotační rozsahy se jedná o hodnoty 1,5° pro Pitch a Roll a 3 ° pro Yaw [14].

Vybrané specifikace systému:

- Sledování: zajištěno použitím značek z optických vláken založených na LED, minimální požadované množství je jeden marker, ideální je však použití tří markerů, frekvence sledování markeru je vyšší než 25 Hz, rozsah kompenzace tvoří kulový prostor o průměru 50 mm, akvizice je dosaženo třemi 1D CCD senzory.
- Přesnost: vyšší než 1,5 mm
- Provozní rozsah: pole kamery umístěné vertikálně ve výšce přibližně 2 m od podlahy a kamerové pole v souladu s pacientem
- Modelování: režimy – manuální; definované uživatelem; automatické, asistované systémem; plně automatizovaná tvorba modelu. Maximální povolená chyba korelace je 5 mm.
- Zobrazované hodnoty: dechová křivka, křivka sledovaných markerů; parametry algoritmu; grafy korelace; chyba korelace; kontrola chyb.
- Příslušenství: Synchrony vesta ve třech velikostech (S, M, L), optické markery s popruhem.

InTempo Adaptive Imaging System

Systém InTempo je technika sledování pohybu založená na čase, která se využívá ke kompenzaci neperiodických intrafrakčních pohybů cílového objemu. Systém byl navržen speciálně na vzorce pohybů charakteristické pro léčbu prostaty a může být tedy použit pouze při jejím ozařování. Pro řízení dodávky ozařovacího paprsku využívá parametru Image Age. Je to čas, který uplynul od pořízení posledního snímku. Systém řídí parametry zobrazování tak, aby bylo zajištěno, že léčba nebude probíhat na základě snímků, které jsou starší, než je zadáno obsluhou. Uživatel také může povolit systému spuštění adaptivního snímkování v případě, že stanovená míra odchylky cíle je vyšší než definovaný práh. Přesáhnutí této prahové hodnoty způsobí, že systém automaticky sníží maximální možné stáří snímku (Image Age). Je také možné nastavit parametry tak, aby se v případě překročení prahu nespustil E-stop, ale pokračovalo se v dodávání léčby.

Obecné funkce techniky InTempo spočívají v časově založeném snímkování; automatickém a adaptivním snímkování založené na detekci pohybu cíle; grafickém zobrazení pozice cíle a grafickém zobrazení orientace cíle. Mezi funkce řízené uživatelem patří volba parametru Image Age, zvolení hodnot prahů odchylek pro translaci (v mm) a rotaci (ve °), a nastavení odezvy systému na překročení hodnoty jakéhokoliv prahu, kdy je možné aktivovat adaptivní zobrazování, pozastavit léčbu nebo nenastavit žádnou akci.

Fiducial Tracking

Pro nádory lokalizované extrakraniálně lze sledování cílového objemu provést s použitím referenčních značek. Pro přesné zaměření a korekci v translaci i rotaci je nutná přítomnost minimálně tří značek. Těchto značek je více typů a rozdělují se dle místa použití na značky pro měkké tkáně a značky pro implantaci do kostí nebo páteře. Výčet schválených markerů pro použití v kostech a páteři je uveden v Tabulce 3, výčet markerů pro použití v měkkých tkáních pak v Tabulce 4.

Výrobce	Typ	Rozměr
Biomet Fixation	šroub z nerezové oceli	2,0 × 5,0 mm
Accuray	šroub z nerezové oceli	2,0 × 5,0 mm

Tabulka 3: Seznam markerů pro použití v kostech a páteři

Výrobce	Typ	Rozměry
Civco	zlatá zrna	0,8 × 3 mm
		0,9 × 3 mm
		1,2 × 3 mm
	zlatá zrna CyberMark	1,0 × 3 mm
	spojené markery	1,0 × 3 mm
		0,8 × 3 mm
Radiomed	zlaté markery Visicoil	0,75 × 5 mm
		1,1 × 5 mm
Olympus	zlaté koule	průměr 1,5 mm
Alpha Omega	zlatá zrna	0,8 × 5 mm

Tabulka 4: Seznam markerů pro použití v měkkých tkáních

Xsight Spine Tracking System

Tato technika umožňuje sledovat kosterní struktury v krční, hrudní, bederní a sakrální oblasti páteře pro přesné nastavení polohy pacienta a zaměření ozařovacího svazku bez nutnosti implantace referenčních markerů. Sledování cíle je zajištěno použitím 2D a 3D registrací na hierarchické síti, kde jsou lokální posuny v každém bodu sítě kombinovány tak, aby poskytly 6D korekci robotického manipulátoru. Manipulátor užívá tyto korekce k automatickému dodání záření na posunutou pozici cíle.

Xsight Lung Tracking System

Tento systém sleduje tumory v plicích přímo a taktéž bez použití referenčních značek. Využívá rozdílů intenzit mezi nádorem a pozadím na snímcích. Pracuje ve spojení se systémem Xsight Spine Tracking kvůli sledování translačních pohybů léze. Srovnání polohy pacienta je provedeno s využitím funkce spinální segmentace systému Xsight Spine Tracking, zatímco během léčby Xsight Lung System sleduje translační pohyb tumoru. Aby mohla být tato technika použita, jsou kladeny na cílový objem následující podmínky: nádor musí mít minimální rozměry 15 mm ve všech směrech, musí být lokalizován v periferní oblasti plic a musí být viditelný jak na rentgenových, tak na DRR snímcích.

6D Skull Tracking

Funkce 6D Skull Tracking umožňuje přímé a neinvazivní sledování intrakraniálních lézí. Sledování cíle a kompenzace pohybu jsou prováděny identifikací a sledováním pevných struktur lebky na základě změn intenzity a jasu mezi DRR a rentgenovými snímky. Nastavení pacienta, korekce jeho polohy a sledování cíle je prováděno neinvazivně a bez použití markerů či jakýchkoliv rámců připevňovaných na pacientovu hlavu.

4.4 Plánování léčby

Pro plánování léčby poskytované systémem CyberKnife slouží plánovací systém MultiPlan, který se skládá z části hardwarové i softwarové. Poskytuje nástroje potřebné k provedení celé řady úkonů v oblasti plánování terapie, od snímání obrazu, vizualizaci cílového objemu i kritických struktur, přes optimalizaci dávky, kalkulaci až po revizi ozařovacího plánu. Plánovací systém využívá data měřená v ohnisku, která jsou importována do systému Data Management k přesnému výpočtu dávky v ozařovacím plánu.

Konfigurace hardwaru systému MultiPlan jsou následující:

- operační systém Windows Server 64bitový,
- duální čtyřjádrový procesor s frekvencí 3 GHz,
- paměť 24 GB,
- grafická karta 512 MB.

V závislosti na verzi softwaru MultiPlan jsou možné tyto programové funkce:

- AutoSegmentation™, která umožňuje automatickou segmentaci prostaty a přidružených oblastí zájmu (VOI);
- QuickPlan™ poskytující automatizaci procesu generování ozařovacího plánu;
- funkce pro redukci ozařovacího času;
- funkce pokročilé vizualizace s vylepšeným 3D vykreslováním obrazových dat, oblastí zájmu a dávek;
- funkce pro podporu barevného zobrazování snímků z PET;
- vylepšené nástroje pro zajištění kvality plánu;

- podpora CDMS reportů;
- výpočet střední dávky; podpora ATPS (Accuray Treatment Planning Services);
- výpočet dávky na snímcích CT metodou Monte Carlo.

Zobrazené rozvržení a ovládací prvky

Zobrazování snímků a ozařovacích plánů je v systému MultiPlan řízeno uživatelem. Rozložení obrazovky může být uživatelem modifikováno dle potřeby, a jednotlivými snímky lze manipulovat pomocí ovládacích prvků. Součástí jsou 2D axiální, sagitální a koronální projekce; 3D snímky zhotovené z CT snímků; dávkově-objemový histogram (DVH); ozařovací plán a statistické hodnoty dávky; 3D pohledy vedle sebe; jednotlivý pohled přes celou obrazovku; pokročilá vizualizace umožňující změnu rozvržení v jakémkoliv bodu plánovacího procesu. Ovládací prvky snímků zahrnují následující: možnost zvětšení, panoramatického záběru, výběr jednotlivých izokontur, zobrazení absolutních nebo relativních dávek či zobrazení maximální dávky. Uživatel je oprávněn nahrát terapeutický plán, vytvořit terapeutický plán, vytvořit plán QA (quality assurance, zajištění kvality), uložit plán vhodný k léčbě a také jej vymazat, přistupovat k nástrojům uvedení do provozu, schvalovat údaje o uvedení do provozu a přistupovat k šablonám terapeutických plánů.

Fúze obrazů

Systém MultiPlan umožňuje uživateli fúzi základních snímků z CT se snímky z následujících modalit: CT, 4D CT (pouze s funkcí 4D optimalizace a plánováním léčby), MR (získané v rovině axiální, sagitální, koronální nebo šikmé až do sklonu 30°), PET (obrazy v odstínech šedi nebo barevně mapované), 3D angiografie.

Registraci snímků lze provést pomocí libovolné následující možnosti, nebo jejich kombinací:

- Automatická registrace využívající hodnot intenzity založená na vzájemných informacích, uživatel může v tomto případě zvolit oblast zájmu fúze,
- Poloautomatická registrace bodů umožňující uživateli výběr až osmi bodů,
- Manuální registrace s nástroji pro jemné nastavení,
- Deformovatelná registrace využívající hodnot intenzity bodů definovaných obsluhou, tato možnost je určena pouze pro 4D CT.

Pokud je vybrána automatická nebo poloautomatická registrace, systém MultiPlan poskytuje v průběhu celého procesu vizuální zpětnou vazbu, která je zobrazována v následujících pohledech: rozdělený pohled, šachovnicový pohled, sloučené zobrazení. V případě, že je třeba na primární CT obraz registrovat několik sekundárních sérií snímků, a pokud jsou tyto série již registrovány na sebe navzájem, potom systém poskytuje možnost registrovat jednu sérii sekundárních snímků na primární CT a poté tuto registraci zkopírovat na ostatní série sekundárních snímků.

Konturování

Plánovací systém MultiPlan umožňuje načrt mnoha typů kontur pro účely plánování terapie. Na výběr je z možností: VOI, Skin, Spine Tracking Volume a Ball-cube.

- **VOI**

Zahrnuje vymezení: cílového objemu, kam je distribuována předepsaná výše dávky, kritických struktur, ve kterých je výše dávky omezena, dále okolních struktur, které představují tkáň obklopující cílový objem a jsou vymezeny ke spádu gradientu dávky, ladících struktur, sloužících k další minimalizaci dávky ve zdravých tkáních, a také možnost konturování dutiny, což je oblast zahrnutá do cíle či kritické struktury, nebo od nich odečtená.

Uživatelské možnosti konturování VOI obsahují: vymezení až 22 oblastí zájmu s libovolnou kombinací cílů a kritických struktur; vymezení až 32 konturovacích sad pro každou VOI k definování segmentu jedné struktury v každém řezu; konturování v axiálním, sagitálním nebo koronálním řezu; využití funkce AutoSegmentation™ pro automatickou segmentaci prostaty; nástroje pro 2D a 3D konturování zahrnují: pero nebo kreslicí nástroj, nástroj pro segmentaci čar, nástroj pro vytváření elipsy, 2D Magic Wand („magická hůlka“) využívající vysokého kontrastu k automatickému konturování VOI na jednom řezu, či 3D Magic Wand používající stejného principu na všech řezech obrazu; nástroj pro změnu velikosti nebo posunu pozice načrtnutých linií; funkce pro úpravu křivek vykreslených uživatelem tak, aby odpovídaly okrajům s vysokým kontrastem; nástroj umožňující posunout vykreslené křivky v jakémkoliv směru; funkce automatické interpolace kontur mezi dvěma nakonturovanými řezy; kopie všech 3D sad načrtnutých a interpolovaných křivek do jiné sady; 3D expanze nebo kontrakce cílového objemu nebo objemu kritických struktur.

- **Skin**

Provádí automatické konturování vnějších okrajů pacientova těla. Kůže vymezuje hranici mezi částí obrazu, kde je zobrazena dávková distribuce (pod kůží) a kde zobrazena není (mimo kůže).

- **Spine Tracking Volume**

Stanovuje hrubý rozsah páteře pro použití s technikami sledování cíle Xsight Spine Tracking System a Xsight Lung Tracking System. Během léčby je možné konturovaný objem páteře zobrazit či naopak potlačit na DRR snímcích a tím přispět ke zviditelnění cíle.

- **Ball-cube**

Poskytuje automatické konturování koule sloužící k end-to-end testování kvality s fantomy.

Plánování léčby

Pro izocentrické plánování jsou v systému MultiPlan dostupné dvě funkce, a to dopředné plánování a inverzní plánování. Dopředné plánování umožňuje generovat sady paprsků, které jsou izocentricky zacílené a rovnoměrně vážené, inverzní plánování nabízí taktéž možnost generovat izocentricky zaměřené paprsky, ale nerovnoměrně vážené.

Konformní plánování vytváří plán optimalizací vah svazků pro požadované nastavení svazku. V tomto plánování jsou paprsky zaměřeny na náhodně vybrané body okraje cíle a poté je optimalizovaná dávková distribuce pomocí úpravy vážení svazku (číslo MU) odpovídající nastaveným dávkovým omezením. Jsou tři algoritmy optimalizace, a to simplexní, iterativní a sekvenční. Simplexní optimalizační algoritmus minimalizuje konečný počet váhy svazku, stejně jako odchylku nad maximum a pod minimum daného dávkového omezení. Iterativní optimalizační algoritmus upravuje odchylku nad maximum a pod minimum dávkového omezení. Sekvenční optimalizační algoritmus pracuje s řadou uživatelsky definovaných vstupů, jako je například nárůst dávky v cílovém objemu, jeho pokrytí, nebo minimalizace dávky v kritických strukturách. Na základě těchto vstupů, stanovených pro každý cílový a kritický objem, jsou vytvořeny další kroky k dosažení optimalizace.

Algoritmus výpočtu dávky

- Dávková kalkulace sledováním paprsku využívá tři tabulky popisující svazek, skládající se z dat naměřených na vodním fantomu. Jedná se o tyto tabulky: tkáňový fantomový poměr (tissue phantom ratio, TPR), poměr středů (off center ratios, OCR) a výstupní faktor (output factor, OF). Hodnoty TPR pro každý kolimátor jsou normalizovány na hodnotu 1,0 v hloubce 15 mm. Hodnoty OCR jsou normalizovány pro každý kolimátor na 1,0 v poloměru 0 mm. Hodnota OF je definována pro kolimátor poloměru 60 mm se vzdáleností SAD (source-axis distance, vzdálenost od zdroje k izocentru) 800 mm v hloubce 15 mm, kde dosahuje hodnoty 1,0. Mohou být využity korekce tkáňové denzity na základě algoritmu efektivní délky dráhy. Nerovnosti povrchu mohou být upraveny pomocí geometrického algoritmu sledování paprsku.
- Dávková kalkulace Monte Carlo vzorkuje interakce fotonů vstupujících do pacienta. Vzorkováno je dostatečné množství fotonů k zajištění statisticky přesného výpočtu dávky, kterou pacient obdrží. Algoritmus zahrnuje zdrojový model popisující distribuci energií a trajektorií fotonů vystupujících z lineárního urychlovače. Geometrie pacienta je modelována jako 3D matice denzity a materiálu. Fotony při interakci s pacientem vytváří částice, jako jsou elektrony a pozitrony, a uvolňují svou energii. Každá částice je sledována a pro každý voxel je vypočítána její energie. Celková dávka pro každý voxel je odhadem dávek uvolněných všemi fotony v aktuálním léčebném svazku. Algoritmus Monte Carlo provádí nezbytné výpočty v řádu minut bez rizika snížení přesnosti výpočtu. Algoritmus využívá k odvození parametrů zdrojového modelu data získaná při uvedení do provozu. Tento proces vyžaduje několik dní výpočetního času, nicméně se provádí pouze jednou při uvedení do provozu a může být rozdělen do několika částí. Použití algoritmu Monte Carlo je umožněno pro fixní kolimátory i kolimátor IrisTM.

Hodnocení plánu

Pro každý plán vytvořený v softwaru MultiPlan jsou k dispozici následující statistické údaje: dávkově objemový histogram (dose volume histogram, DVH) pro každou oblast zájmu, minimální a maximální dávka pro každou oblast zájmu v cGy, střední hodnota dávky pro každou VOI, index konformity (CI) vyjadřující poměr objemu tkáně, který obdrží předepsanou dávku nebo větší, k objemu nádoru, který obdrží předepsanou dávku nebo větší. Nový index konformity (nCI) získaný jako hodnota CI vynásobená poměrem celkového objemu tumoru k objemu tumoru, který obdržel stanovenou dávku nebo více. Index homogenity (HI), což je poměr maximální dávky k předepsané dávce, a pokrytí, vypočítané jako objem cíle, který obdržel předepsanou dávku, vydělený celkovým objemem cíle.

Jakmile je plán vygenerován, jsou na každém 2D snímku zobrazeny izodózní křivky. Uživatel může na tomto zobrazení měnit barvu křivek a jejich tloušťku, zobrazit buď absolutní dávku, nebo relativní dávku, zobrazit nebo skrýt jednotlivé křivky, či zobrazit nebo skrýt minimální a maximální dávkové body pro všechny oblasti zájmu.

Plánovací systém umožňuje obsluhu zobrazit ve 3D rekonstrukci tvary svazků, konturované struktury, vypočítané dávky, vykreslit oblasti zájmu a obrazová data, i na nativních snímcích. Uživatelé jsou k dispozici pro 3D vykreslení filtry specifické pro anatomickou oblast, je také možnost navrhnout a uložit vlastní filtry. Rozložení 2D a 3D snímků je možno upravovat a pokročilé nástroje pro vizualizaci jsou k dispozici v jakémkoliv bodě plánovacího procesu.

V rámci zajištění kvality radioterapie je k dispozici funkce referenčního plánu, která umožní porovnat dva různé plány radioterapie sestavené pro jednoho pacienta na sadě stejných CT snímků pro určení nejvíce vyhovujícího plánu, či funkce součtu plánů, která sčítá dávky ze dvou nebo více plánů při použití stejných CT snímků. Je také možnost vygenerovat seznam všech terapeutických svazků a parametry vybraného léčebného plánu, zahrnující počet svazků, velikost kolimátoru, vzdálenost zdroje od izocentra, hloubka průniku paprsku, hodnoty OCR, TPR, OF, dávku získanou z algoritmu sledování paprsku a dávku z algoritmu Monte Carlo. Nedílnou součástí je grafické zobrazení simulace vybraného terapeutického plánu, včetně pohybu robotického ramene.

5 Literární rešerše

Cílem této literární rešerše je seznámení se s problematikou přesnosti radioterapie pomocí systému CyberKnife. Rešerše se zabývá čtyřmi články, z nichž dva se týkají dozimetrickými dopady pohybu prostaty při její radioterapii, další se zabývá geometrickými chybami a stanovením radioterapeutického lemu při parciální radioterapii prsu, poslední je pak zaměřen na vyhodnocení přesnosti radioterapie plic s pomocí sledování cíle v reálném čase technikou Xsight Lung Tracking System.

Pro rešerši byla použita tato klíčová slova: CyberKnife, margin, prostate, accuracy, radiosurgery.

Článek 1

Tento článek se zabývá dozimetrickým dopadem intrafrakčního pohybu prostaty při různých strategiích korekce a velikosti radioterapeutického lemu. Hodnocení bylo provedeno pro hypofrakcionovanou radioterapii prostaty se simultánním integrovaným boostem na přístroji CyberKnife. K dozimetrické simulaci bylo k dispozici 548 záznamů sledování pohybu prostaty od 17 pacientů, s odlišnými korekčními strategiemi. Byl simulován jak fixní časový interval mezi snímky, respektive korekcemi (15, 60, 180, 360 sekund), tak adaptivní časování, kdy byl časový interval snižován z 60 na 15 sekund v případě, že pohyb prostaty převyšuje 3 mm nebo 2 stupně. Simulovaný rozsah korekcí robotu byl také různý. V prvním případě nebyla provedena žádná korekce, v druhém byla provedena korekce pouze v translaci, v dalším případě došlo ke kombinované korekci v translaci i rotaci do 5 a 10 stupňů, a v neposlední řadě se jednalo o celkovou korekci rotace. Korekční strategie byly vyhodnoceny pro radioterapeutické plány s lemy 0 mm nebo 3 mm kolem CTV (klinický cílový objem). Bylo zaznamenáno pokrytí CTV a dávkové objemové parametry periferní zóny (boost), rektu, močového měchýře a uretry.

Ze studie vyplynulo, že plánované dávkové parametry byly tím více zachovány, čím větší korekce robotu byly nastaveny. Časový interval mezi korekcemi v rozmezí od 60 do 180 sekund poskytoval optimální udržení pokrytí CTV. K dosažení 98 % pokrytí CTV v 98 % léčby byly doporučeny korekce translační i rotační do 10 stupňů s 0 mm naplánovaným lemem. Zatímco translační a rotační korekce do 5 % byly doporučeny pro 3 mm lem. Rektum a močový měchýř byly výrazně lépe šetřeny u lemu 0 mm. Adaptivní časování nevytěžilo dodanou dávku. Závěrem tedy je, že intrafrakční pohyb prostaty značně ovlivnil dodanou dávku, ale byl efektivně kompenzován robotem při využití časových intervalů od 60 do 180 sekund. Lem 0 mm vyžadoval výraznější rotační korekce než 3 mm lem, ale výsledkem byla nižší dávka v rektu a močovém měchýři [9].

Článek 2

Tato studie se zabývala výzkumem dozimetrických účinků na rektu při použití endorektálního balónku (ERB). Ten se používá z toho důvodu, že ve stereotaktické radioterapii prostaty je vážným problémem vysoká frakční dávka v rektu v důsledku používání menšího PTV lemu a hypofrakcionace, a užitím endorektálního balónku by mohlo dojít ke snížení rektální toxicity radioterapie. V této retrospektivní studii bylo zahrnuto 20 pacientů s karcinomem prostaty, kdy u deseti z nich došlo

k použití endorektálního balonku a u deseti ne. Optimalizované radioterapeutické plány byly generovány v plánovacím softwaru systému CyberKnife MultiPlan na dávky $5 \times 7,25$ Gy pro PTV u časného stadia karcinomu prostaty. Byly porovnány střední dávky a procenta objemu, které obdržely 50 %, 80 %, 90 % a 100 % předepsané dávky pro rektum jako celek a přední polovinu rekta.

Výsledkem studie je, že při použití endorektálního balonku byla střední dávka v celém rektu o 62 cGy na frakci nižší a o 50 cGy nižší pro přední stranu rekta. Průměrný objem s obdrženou dávkou 50 %, 80 %, 90 % a 100 % byl pro rektum nižší o 9,9 %, 5,3 %, 3,4 % a 1,2 %. Pro přední stranu rekta bylo snížení objemu o 10,4 %, 8,3 %, 5,4 % a 2,1 %. Z výsledku studie vyplývá, že byla potvrzena signifikantní redukce dávky v rektu při použití endorektálního balonku, což může vést ke zlepšení rektální toxicity při stereotaktické radioterapii prostaty [10].

Článek 3

Tato studie se zaměřila na odchylky v geometrii cílového objemu při stereotaktické radioterapii prsu. Metody stereotaktického parciálního ozařování prsu vyvinuté v poslední době umožňují dodat vysoké dávky do cílového objemu při současném šetření přilehlých kritických orgánů a zdravé tkáně. Pro dosažení vysoké kvality léčby je rozhodující přesné a precizní dodání dávky. Tato studie se zabývá rigidními a nerigidními složkami geometrické chyby cíle a jejích odpovídajícími lemy, a identifikací souvisejících klinických faktorů. Do studie bylo zahrnuto 43 probandů s časným stádiem karcinomu prsu, kterým byly implantovány zlaté markery. Výchozí pozice zaznamenané na ortogonálních snímcích systému CyberKnife v průběhu léčby byly použity k určení intrafrakčních chyb a složených chyb, které zahrnují intrafrakční chyby a zbytkové chyby po nastavení pacienta. Rigidní i nerigidní komponenty intrafrakčních a složených chyb byly analyzovány a použity k určení rigidních a nerigidních lemů. Univariační a multivariační lineární regrese vedly k vyhodnocení korelací mezi klinickými faktory a odchylkami.

Výsledky studie ukazují, že intrafrakční rigidní a nerigidní odchylky jsou $2,0 \pm 0,6$ mm a $0,3 \pm 0,2$ mm. Složené rigidní a nerigidní odchylky činí $2,3 \pm 0,5$ mm a $1,3 \pm 0,8$ mm. Rigidní lemy v levoprávním, předozadním, a superior – inferior směru jsou 2,1 mm, 2,4 mm a 2,3 mm. Nerigidní lem je 1,7 mm. Zevní prsní kvadranty jsou více náchylné ke složeným chybám než vnitřní prsní kvadranty. Vzdálenost od cíle k hrudní stěně je klinický faktor související s odchylkami cílové geometrie. Nerigidní lem je srovnatelný s rigidním lemem, a proto by měl být zahrnut v plánovaném cílovém objemu. Výběr radioterapeutického lemu by také měl brát ohled na účinek relevantních klinických faktorů [11].

Článek 4

Předmětem studie v tomto článku je vyhodnocení přesnosti radioterapie na přístroji CyberKnife pomocí systému zaměřování cíle Xsight Lung Tracking System, a výpočet PTV lemu tumorů plic léčených pomocí této technologie. K analýze bylo použito dat od 22 pacientů s nádorem plic. Ze záznamu léčby byly vypočítány přesnosti zaměřování cíle, segmentace, deformace, korelace a predikce chyb. K určení anizotropního radioterapeutického lemu byly použity dvě různé metody. Také byl zkoumán vztah mezi rozsahem pohybu nádoru a korelací a predikcí chyb. Na základě čtyřmilimetrového lemu bylo získáno 95% pokrytí v S-I směru a 100% pokrytí v pravolevém a předozadním směru. Byla

nalezena silná korelace mezi rozsahem pohybu nádoru a směrodatnou odchylkou korelace a predikční chybou. Pohyb nádoru způsobený dýcháním může být kompenzován pomocí systému Xsight Lung Tracking.

Ze studie vyplynulo, že celková odchylka sledování je menší než 4 mm ve všech třech směrech. Radioterapeutický lem 3 mm poskytuje 72,7% pokrytí v S-I směru, 90,9% pokrytí v pravolevém směru a 81,8% pokrytí v předozadním směru. Lem 4 mm zajišťuje 95% pokrytí v S-I směru a 100% pokrytí v pravolevém a předozadním směru. Lem 5 mm je schopen poskytnout 100% pokrytí ve všech třech směrech [12].

Závěr literární rešerše

Z rešerše vyplývá, že intrafrakční pohyb prostaty značně ovlivňuje dodávanou dávku, ale lze jej efektivně kompenzovat robotickým manipulátorem při využití časových intervalů od 60 do 180 sekund. Lem 0 mm vyžadoval výraznější rotační korekce než 3 mm lem, ale výsledkem byla nižší dávka v rektu a močovém měchýři. Ke zmírnění rektální toxicity také může přispět použití endorektálního balonku, protože byla potvrzena signifikantní redukce dávky v rektu při jeho použití.

6 Praktická část

Cílem praktické části této diplomové práce je statistická analýza prostorových parametrů intrafrakčního pohybu prostaty v průběhu její radioterapie na přístroji CyberKnife, návržení vhodného radioterapeutického lemu a tvorba uživatelského rozhraní, které umožní načtení numerických a obrazových dat, provede jejich statistickou analýzu a zobrazí bezpečnostní radioterapeutický lem.

První kapitola praktické části se zabývá popisem klinické praxe na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Ostrava, kroků vedoucích k zahájení radioterapie a jejího průběhu na stereotaktickém ozařovacím přístroji CyberKnife. Obsahuje také informace o motivaci k předmětu této práce, tedy analýze vlivu intrafrakčního pohybu prostaty na přesnost její radioterapie.

V další části je popsán proces zpracování samotných dat generovaných plánovacím softwarem, které popisují intrafrakční odchylky v pozici cílového objemu. Obsahuje informace o struktuře dat a parametrech potřebných k jejich další analýze, stejně jako o algoritmu, kterým jsou zpracovávána. Stěžejní je následující popis statistického zpracování prostorových parametrů a jeho výsledků spolu s ověřením, zda je dosud používaný radioterapeutický lem dostatečný pro zajištění přesného dodávání předepsané dávky do cílového objemu.

Následuje popis návrhu a realizace uživatelského rozhraní, které bylo realizováno v programu MATLAB R2014a. Aplikace umožňuje načtení numerických dat vzešlých z předešlého zpracování, a obrazových dat z vyšetření pomocí výpočetní tomografie. Ve statistické části tohoto rozhraní dojde k statistickému zpracování numerických dat, které jednak poskytuje informace o výsledcích základních deskriptivních ukazatelů, ale také testuje hypotézu, zda jsou odchylky v translaci statisticky významně nižší než používaný lem 3 mm. Obrazová část této aplikace zobrazuje snímky z plánovací výpočetní tomografie, které jsou ve formátu DICOM, umožňuje změnu jejich kontrastu či měření vzdálenosti. Součástí je také vizualizace 3D modelu prostaty se znázorněným radioterapeutickým lemem, spolu se zobrazením axiálního, sagitálního a koronálního řezu.

6.1 Klinická praxe

Onkologická klinika Fakultní nemocnice v Ostravě disponuje od roku 2010 jako první, a do současné doby jediné, pracoviště v České republice unikátním stereotaktickým přístrojem CyberKnife. Je využíván pro terapii nádorů v širokém spektru anatomických oblastí, asi jednu třetinu všech léčených pacientů zaujímají ti s nádory v oblasti plic, pacienti s nádory prostaty pak tvoří dalších 20 %. Jedinečnost tohoto přístroje ale spočívá i v tom, že poskytuje jak možnost radioterapie, tak i radiochirurgie, je tedy možné jej využít nejen pro léčbu zhoubných nádorů, ale i specifických neonkologických onemocnění, jako je například život ohrožující maligní arytmie.

Pro pacienty podstupující radioterapii prostaty je stěžejní, aby byla předepsaná dávka do cílového objemu dodávána s co nejvyšší přesností. Zároveň je nutné zajistit dostatečně vysoký spád dávky v bezprostředním okolí cílového objemu, který je důležitý pro maximální šetření okolních zdravých struktur a především kritických orgánů, mezi něž v tomto případě patří močový měchýř a jeho stěna, močová trubice, rektum, šourek s varlaty a bulbus penisu. Jejich nadměrná iradiace by mohla vést k nežádoucím účinkům radioterapie a znamenala by výrazný zásah do kvality života léčeného pacienta.

Pro zajištění vysoké přesnosti radioterapie je nutné dodržet postup skládající se z několika kroků. V první řadě je to zavedení čtyř až šesti zlatých zrn do prostaty, konkrétně do apexu, střední laterální zóny a do báze. Implantace probíhá pod ultrazvukovou kontrolou při tzv. transrektální ultrasonografii. Další krok představuje provedení plánovacího vyšetření, v tomto případě pomocí výpočetní tomografie. Pro dobrou reprodukovatelnost prostorového uspořádání prostaty a orgánů v její blízkosti je důležité, aby měl pacient při snímkování vyprázdněný močový měchýř i rektum. Následuje plánování radioterapie, při kterém lékař zakresluje kontury cílového objemu a kritických orgánů, a stanovuje šířku radioterapeutického lemu, který spolu s objemem samotného nádoru (GTV) a klinickým cílovým objemem (CTV) tvoří plánovací cílový objem (PTV). Volí také výši dávky a frakcionační režim. Na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Ostrava se nejčastěji uplatňuje rozdělení dávky do pěti frakcí. Pacient tedy absolvuje nejčastěji pět ozařování. Po příchodu na ozařovnu je pacient v pomoci radiologického asistenta či asistentky uložen na ozařovací stůl. Následuje série snímků, po kterých je vyhodnocena odchylka polohy cílového objemu od referenčních snímků z plánovacího CT. V této úvodní fázi se pouze nastavují prostorové parametry manipulačního robotu a zatím neprobíhá samotná iradiace. Ta započne až poté, co jsou změny v pozici pod stanovenou hranicí. V průběhu ozařování jsou pořizovány v pravidelných intervalech další série snímků, podle kterých se intrafrakčně upravuje pozice ozařovací hlavičky. Systém tak stále zajišťuje vysokou prostorovou přesnost ozáření. Přesto je potřebné analyzovat odchylky mezi dvěma jednotlivými korekcemi pozice ozařovací hlavičky. V této době totiž může docházet k chybám v pozici cílového objemu, které jsou větší než radioterapeutický lem, a mohly by vážně narušit kontinuitu dodávané dávky či dokonce způsobit poddávkování cílového objemu. To by spolu s iradiací přilehlé zdravé tkáně vedlo ke snížení lokální kontroly nádoru a výrazně by ohrozilo úspěšnost léčby.

6.2 Zpracování dat z průběhu terapie

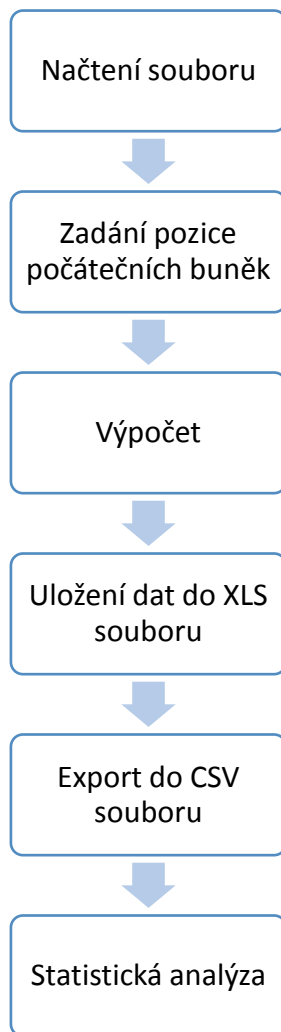
Byla vyhodnocována data od 134 pacientů, kteří podstoupili v období od října roku 2014 do listopadu roku 2015 radioterapii prostaty pomocí přístroje CyberKnife na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Data byla exportována v souborech formátu XML, kdy jeden soubor obsahoval informace z jedné ozařovací frakce jednoho pacienta. Dohromady tak bylo pro každého pacienta vygenerováno pět XML souborů. Obsahem každého souboru jsou detailní informace o průběhu ozařování rozdělené do 75 sloupců. Vedle identifikačního čísla pacienta, identifikačního čísla jeho radioterapeutického plánu, data a času léčby jsou zde například informace o hodnotě dodané dávky, počtu rentgenových snímků, akvizičních parametrech rentgenek, přesných souřadnicích ozařovacího ramene v časech pořízení rentgenových snímků, používané technice zaměřování cíle či typu použitého kolimátoru.

Pro účely práce byly stěžejní informace obsažené v buňkách s názvem *UserSelectedImageAge*, a k nim odpovídajících *X*, *Y*, *Z*, *Yaw*, *Pitch*, *Roll*. Buňky *UserSelectedImageAge* obsahují informace o časovém rozmezí mezi dvěma sériemi rentgenových snímků ve vteřinách. Po nastavení pacienta do ozařovací polohy je úvodních několik snímků pořízeno s rozestupy 30 vteřin, po tuto dobu ozařování neprobíhá. K zahájení samotné léčby dojde v okamžiku, kdy jsou vyhodnocené rozdíly ve všech šesti směrech (*X*, *Y*, *Z*, *Yaw*, *Pitch* a *Roll*) pod stanovenou hranicí. Od tohoto momentu se také navyšuje časový interval mezi dvěma sériemi rentgenových snímků, a to nejčastěji na 60 vteřin. Po pořízení snímků dojde k vyhodnocení změny pozice cílového objemu a robotický manipulátor změni odpovídajícím způsobem svou polohu. Pokud se hodnoty odchylek navýší, je možné opět zkrátit čas mezi dvěma snímky, například na 15 vteřin (viz Obrázek 9).

BT1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Obrázek 9: Hodnoty časových rozestupů mezi jednotlivými snímky

Údaje o odchylkách v poloze cílového objemu, získané na základě vyhodnocení pozic zlatých zrn implantovaných do prostaty z rentgenových snímků, jsou uloženy v buňkách pojmenovaných dle jednotlivých směrů pohybu. Pro translační pohyb jsou to osy X, Y a Z, pro rotační pohyb pak Yaw, Pitch a Roll. Parametr Yaw představuje rotaci kolem osy Z, Pitch rotaci kolem osy X, tedy pohyb v kraniokaudálním směru, a Roll rotaci kolem osy Y, v pravo-levém směru. Všechny hodnoty odchylek jsou automaticky vypočítány od úvodního nastavení pacienta do ozařovací polohy, tudíž v momentě, kdy ještě nebyla zahájena léčba. K dalšímu zpracování dat bylo ale nutné najít hodnoty odpovídající pozici, ve které započalo ozařování, a teprve od nich potom vypočítat velikost odchylek v průběhu celé frakce. Pro tyto účely byl v programu MATLAB R2014a vytvořen jednoduchý algoritmus (viz Obrázek 10), který, po zadání pozice buněk obsahujících informaci o odchylkách pacienta při spuštění ozařování, vypočítal pro všech šest směrů rozdíl těchto počátečních hodnot a každé následující. Získané hodnoty pak byly automaticky zapsány do vygenerovaného souboru formátu XLS. Tento úkon byl proveden pro všech pět frakcí, které pacient absolvoval, takže výsledkem byl jeden xls soubor pro každého pacienta. Data byla následně exportována do CSV souboru pro účely jejich dalšího statistického zpracování.



Obrázek 10: Vývojový diagram postupu zpracování dat pomocí modulárního algoritmu

6.3 Statistické zpracování

Data byla vyhodnocována v programu RKWard 0.6.3. Cílem zpracování bylo především zhodnotit rozsahy pohybu cílového objemu, v tomto případě prostaty, při její radioterapii pomocí radiochirurgického systému CyberKnife. Na základě této analýzy zhodnotit přesnost radioterapie prostaty poskytované na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Ostrava a navrhnout vhodný radioterapeutický lem.

6.3.1 Deskriptivní statistika

Charakteristika dat byla zjištěna pomocí ukazatele míry polohy a míry variability, které byly vypočítány pro všechny směry v translaci i rotaci. Výsledky jsou uvedeny v příslušných tabulkách (Tabulka 5, Tabulka 6, Tabulka 7, Tabulka 8, Tabulka 9, Tabulka 10) a krabicové grafy viz Obrázek 11 a Obrázek 12.

V datech byla také vyhledána odlehlá pozorování, která ale byla v souboru dat ponechána, protože se nejednalo o chybně zaznamenané hodnoty, a naopak nesly důležité informace o větších odchylkách v pozici cílového objemu. Informace o počtu a hodnotách odlehlých pozorování jsou uvedeny níže u popisu příslušné osy translace či rotace.

Translace

- Osa X

Soubor dat nesoucí informaci o změnách polohy v ose X obsahoval celkově 22 765 hodnot, které se pohybovaly v rozmezí od -43,2 mm do 43,1 mm. Výsledky popisné statistiky jsou uvedeny v Tabulce 5.

Osa X [mm]	
Minimum	-43,2
Dolní kvartil	-1,00
Medián	0,10
Průměr	-0,10
Horní kvartil	1,10
Maximum	43,1

Tabulka 5: Popisná statistika odchylek polohy v ose X

- Osa Y

Data o změnách polohy v ose Y obsahovala dohromady 22 765 hodnot, pohybující se v rozmezí -36,1 mm až 15,8 mm. Výsledky charakteristiky dat jsou uvedeny v Tabulce 6.

Osa Y [mm]	
Minimum	−36,1
Dolní kvartil	−0,70
Medián	0,10
Průměr	0,09
Horní kvartil	0,90
Maximum	15,8

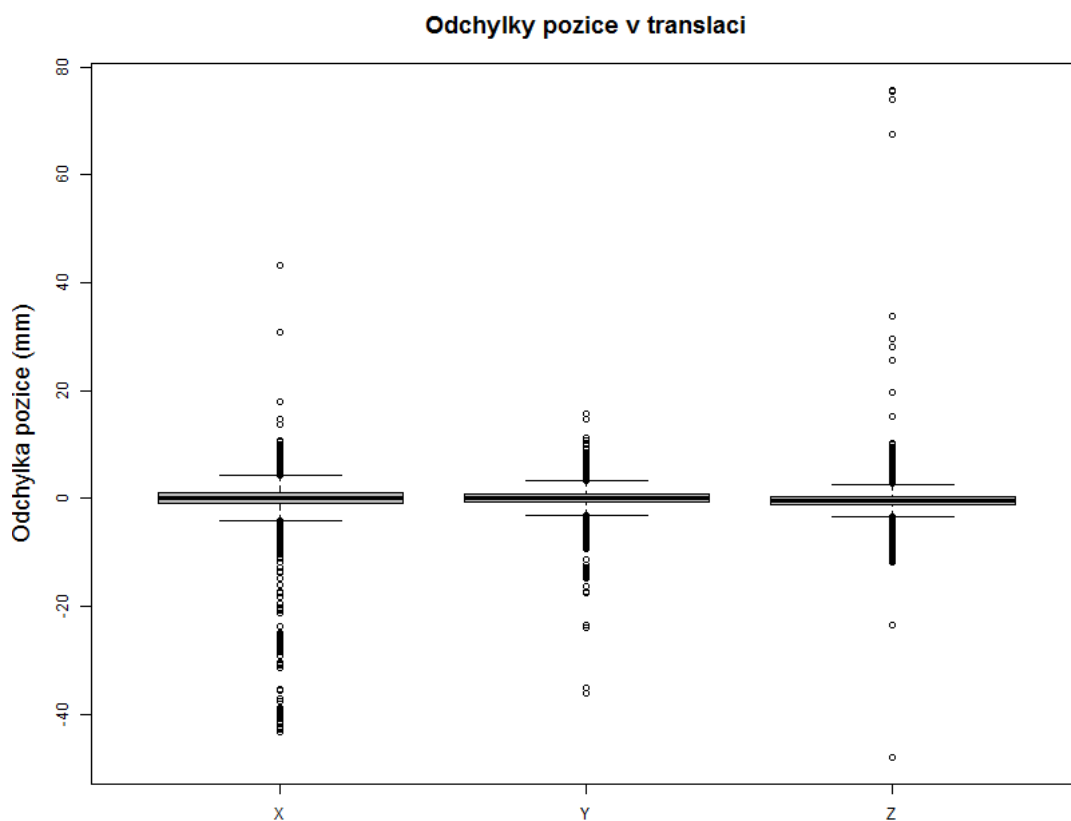
Tabulka 6: Popisná statistika odchylek polohy v ose Y

- Osa Z

Soubor dat obsahoval celkově 22 765 hodnot, které se pohybovaly v rozmezí −48 mm až 75,8 mm. Výsledky deskriptivní analýzy dat jsou uvedeny v Tabulce 7.

Osa Z [mm]	
Minimum	−48
Dolní kvartil	−1,1
Medián	−0,30
Průměr	−0,30
Horní kvartil	0,40
Maximum	75,8

Tabulka 7: Popisná statistika odchylek polohy v ose Z



Obrázek 11: Krabicový graf odchylek pozice v translaci

Rotace

- Yaw

Soubor dat o změnách polohy cílového objemu v rotaci Yaw obsahoval 22 765 hodnot, nacházejících se v rozmezí $-97,4^\circ$ do $13,8^\circ$. Výsledky deskriptivní statistiky viz Tabulka 8.

Yaw [$^\circ$]	
Minimum	$-97,4$
Dolní kvartil	$-0,50$
Medián	$0,00$
Průměr	$0,01$
Horní kvartil	$0,50$
Maximum	$13,8$

Tabulka 8: Popisná statistika odchylek polohy v rotaci yaw

- Pitch

Soubor obsahoval celkově 22 765 dat, jejichž hodnota se nacházela v rozmezí od $-32,1^{\circ}$ do $46,8^{\circ}$. Výsledky deskriptivní analýzy dat jsou uvedeny v Tabulce 9.

Pitch [°]	
Minimum	-32,1
Dolní kvartil	-1,00
Medián	0,10
Průměr	0,22
Horní kvartil	1,40
Maximum	46,8

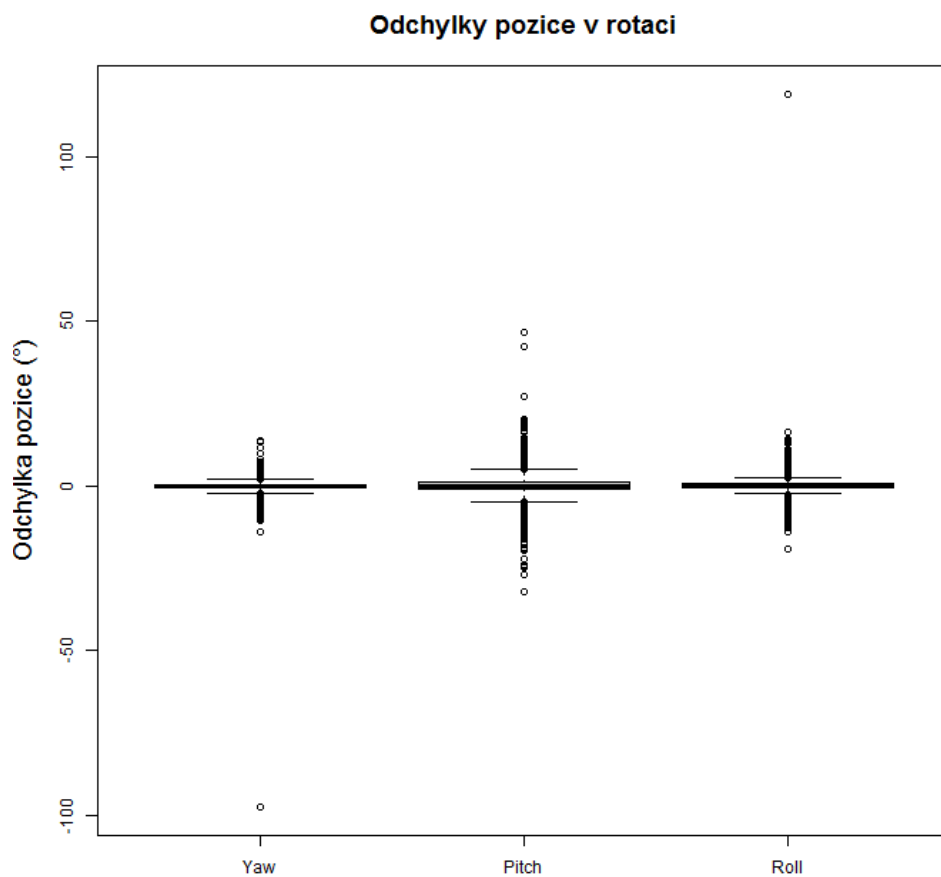
Tabulka 9: Popisná statistika odchylek polohy v rotaci pitch

- Roll

Soubor dat obsahoval 22 765 hodnot v rozmezí $-19,1^{\circ}$ až $119,1^{\circ}$. Výsledky deskriptivních charakteristik jsou uvedeny v Tabulce 10.

Roll [°]	
Minimum	-19,1
Dolní kvartil	-0,60
Medián	0,00
Průměr	-0,01
Horní kvartil	0,60
Maximum	119,1

Tabulka 10: Popisná statistika odchylek polohy v rotaci roll



Obrázek 12: Krabicový graf odchylek pozice v rotaci

6.3.2 Ověření normality dat

K ověření normality dat byl využit Lillieforsův test a testování probíhalo na hladině významnosti 0,05. Výsledné p-hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 11. Stanovena byla tato nulová a alternativní hypotéza:

H_0 : Data jsou výběrem z normálního rozdělení

H_A : $\neg H_0$

Testovaná data	p-hodnota
X	$<<0,01$
Y	$<<0,01$
Z	$<<0,01$
Yaw	$<<0,01$
Pitch	$<<0,01$
Roll	$<<0,01$

Tabulka 11: Výsledky ověření normality

Na hladině významnosti 0,05 zamítám předpoklad o normalitě dat (Lillieforsův test, p-hodnota $<<0,01$).

6.3.3 Testování hypotéz

Byla určena parametrická statistická hypotéza, že odchylky v poloze ve všech směrech v translaci (X, Y, Z) jsou nižší než 3 mm, které představují plánovací lem, který je v současné době na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Ostrava používán. Byla tedy stanovena tato nulová a alternativní hypotéza:

$$H_0: x_{0,5} = 3$$

$$H_A: x_{0,5} < 3$$

V rámci ověření předpokladů testů byl z důvodu zamítnutí předpokladu o normalitě dat (viz Tabulka 11) pro testování hypotéz použit znaménkový test, který jako parametr používá medián. Testování probíhalo na hladině významnosti 0,05.

$$X: \quad H_0: x_{0,5} = 3$$

$$H_A: x_{0,5} < 3$$

Na hladině významnosti 0,05 zamítám nulovou hypotézu ve prospěch alternativní hypotézy (Znaménkový test, p-hodnota $<< 0,01$). Tj. odchylky v poloze cílového objemu v ose X při radioterapii prostaty jsou na hladině významnosti 0,05 statisticky významně nižší než 3 mm.

$$Y: \quad H_0: x_{0,5} = 3$$

$$H_A: x_{0,5} < 3$$

Na hladině významnosti 0,05 zamítám nulovou hypotézu ve prospěch alternativní hypotézy (Znaménkový test, p-hodnota $<< 0,01$). Tj. odchylky v poloze cílového objemu v ose Y při radioterapii prostaty jsou na hladině významnosti 0,05 statisticky významně nižší než 3 mm.

$$Z: \quad H_0: x_{0,5} = 3$$

$$H_A: x_{0,5} < 3$$

Na hladině významnosti 0,05 zamítám nulovou hypotézu ve prospěch alternativní hypotézy (Znaménkový test, p-hodnota $\ll 0,01$). Tj. odchylky v poloze cílového objemu v ose Z při radioterapii prostaty jsou na hladině významnosti 0,05 statisticky významně nižší než 3 mm.

6.3.4 Distribuční rozdělení dat

Osa X

Na ose X se v rozmezí -3 mm až 3 mm nachází 89,16 % hodnot, 10,84 % hodnot je tedy mimo toto rozmezí. Z toho 5,68 % hodnot je menších než -3 mm a 5,16 % hodnot je vyšších než 3 mm. 95 % hodnot se nalézá v rozmezí hodnot -4,2 mm a 3,9 mm.

Osa Y

Na ose Y se v rozmezí -3 mm až 3 mm nachází 92,52 % hodnot, 7,48 % hodnot je tedy mimo toto rozmezí. Z toho 3,55 % hodnot je menších než -3 mm a 3,93 % hodnot je vyšších než 3 mm. V 95% oblasti důvěryhodnosti se potom nachází hodnoty od -3,5 mm do 3,5 mm.

Osa Z

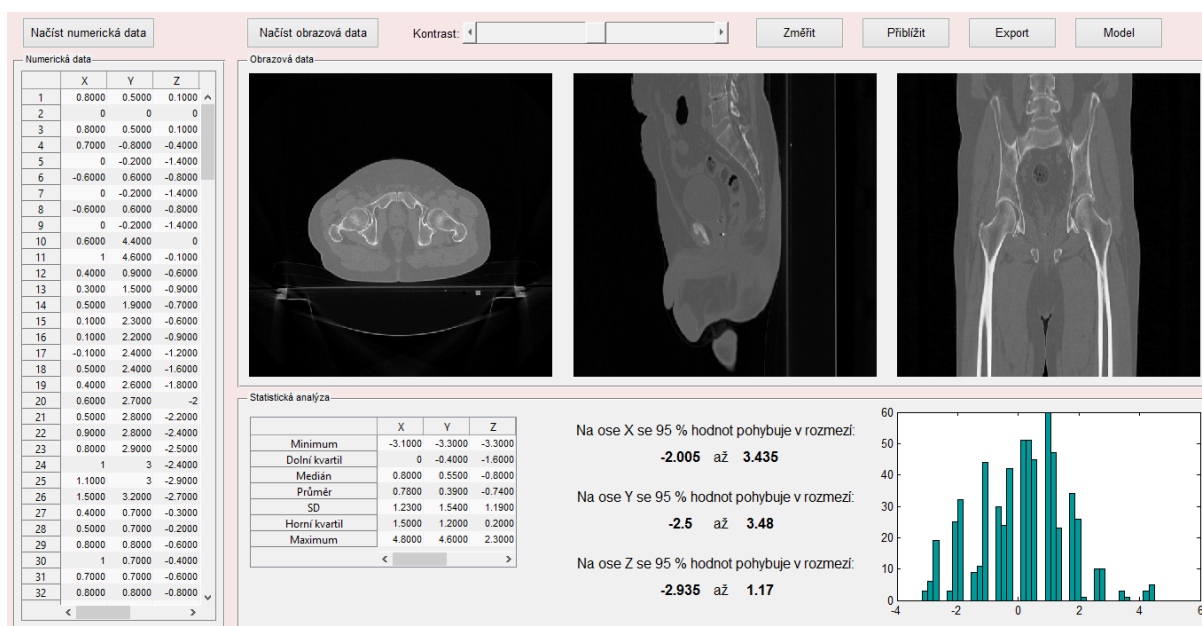
Na ose Z se v rozmezí -3 mm až 3 mm nachází 95,16 % hodnot, 4,84 % hodnot je tedy mimo toto rozmezí. Z toho 2,67 % hodnot je menších než -3 mm a 2,17 % hodnot je vyšších než 3 mm. 95 % všech hodnot se nalézá v rozmezí -3,1 mm až 2,9 mm.

Souhrnné rozdělení

Ve všech třech translačních osách souhrnně se v rozmezí -3 mm až 3 mm nachází 92,83 % hodnot, 7,72 % hodnot je tedy mimo toto rozmezí. Z toho 3,97 % hodnot je menších než -3 mm a 3,75 % hodnot je vyšších než 3 mm. Nejvyšší odchylky vykazuje pohyb v ose X, nejmenší v ose Y. V 95% oblasti důvěryhodnosti se nalézají hodnoty -3,5 mm až 3,5 mm. Z tohoto důvodu je navrženo rozšíření bezpečnostního radioterapeutického lemu na 3,5 mm.

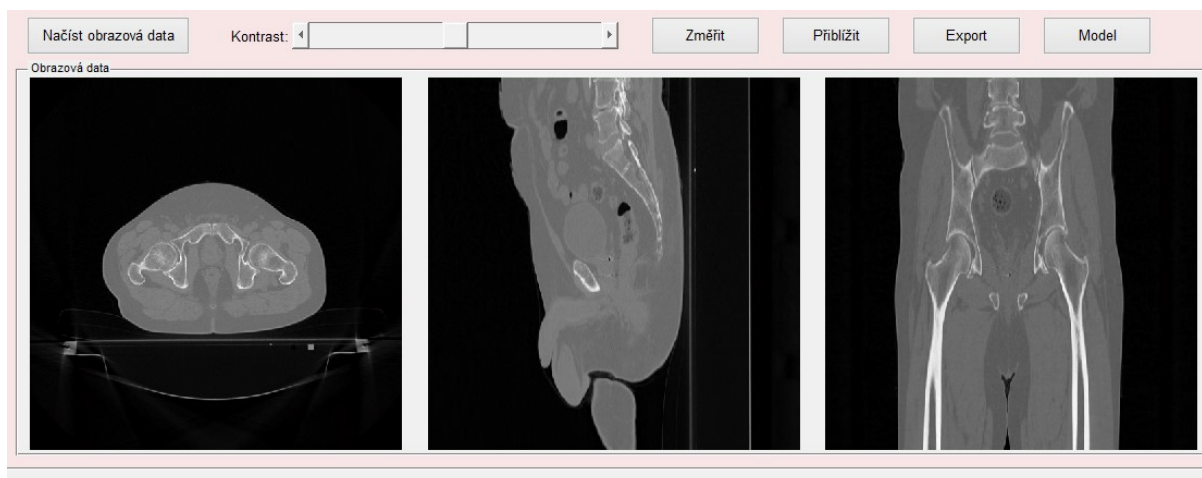
6.4 Návrh a realizace uživatelského rozhraní

Uživatelské rozhraní pro načtení numerických a obrazových dat bylo vytvořeno prostřednictvím programu MATLAB R2014a. Aplikace obsahuje po spuštění tři panely, které se nazývají Numerická data, Statistická analýza a Obrazová data. V panelu Numerická data, který se nachází vlevo nahoře, je umístěna tabulka, ve které jsou zobrazeny hodnoty odchylek pozice v translaci, v osách X, Y a Z, a v rotaci, ve směrech yaw, pitch a roll. Tabulka slouží jako přehled hodnot odchylek u jednotlivého pacienta (viz Obrázek 13). Pro načtení dat slouží tlačítko *Načíst numerická data*, umístěné nad tabulkou, které vyhledá soubory formátu *.xls a *.xlsx, a v nich obsažené hodnoty zapíše do tabulky.



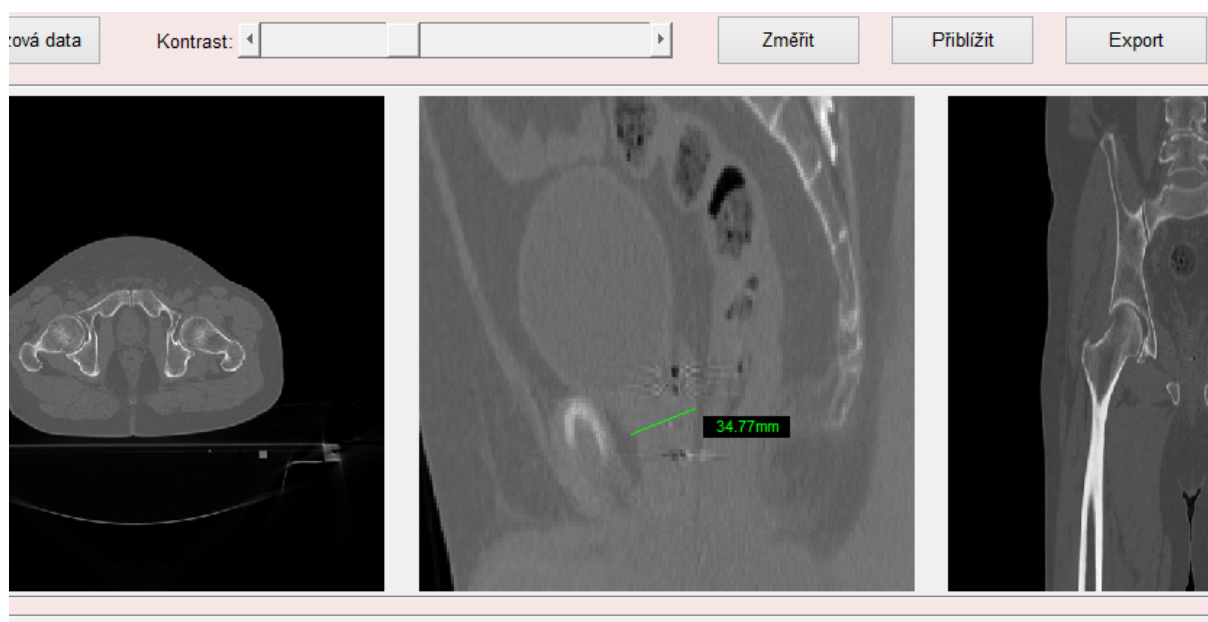
Obrázek 13: Panel Numerická data s tabulkou odchylek (vlevo)

Panel Obrazová data, který se nachází napravo od panelu Numerická data, obsahuje tři okna, ve kterých se zobrazují snímky z plánovacího CT vyšetření (viz Obrázek 14).



Obrázek 14: Panel Obrazová data s načtenými snímky

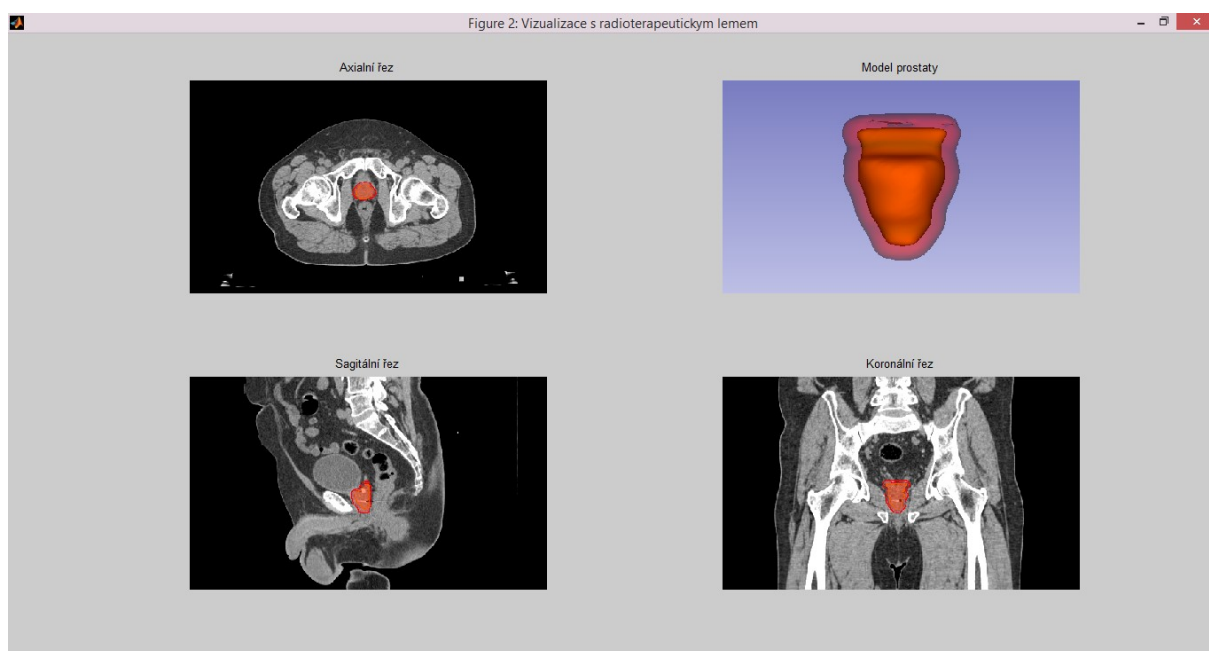
Jejich načtení proběhne prostřednictvím tlačítka *Načíst obrazová data* nad panelem, po jehož zmáčknutí je možné vybrat složku s příslušnými daty. Podporované jsou soubory ve formátu DICOM. V levém okně se nachází axiální řezy, uprostřed se nalézají sagitální řezy a v okně napravo jsou zobrazeny snímky v koronálním řezu. Po kliknutí na snímek je možné pomocí posouvání kolečka myši procházet zvoleným řezem. Nad panelem se také nachází posuvník a čtyři další tlačítka. Posuvník slouží k úpravě kontrastu snímků, pomocí tlačítka *Změřit* lze provést měření vybrané struktury na snímku. Po stisknutí tlačítka *Přiblížit* je možné vybrat na snímku oblast, která se zvětší. Příklad výsledného snímku po zvětšení a změření je na Obrázku 15. Tlačítkem *Export* je dále možné zvolený snímek zobrazit v nově otevřeném okně, a poté jej například vytisknout či uložit v jiném formátu.



Obrázek 15: Výsledný snímek v sagitální řezu po zvětšení a změření zájmové oblasti

Po stisknutí posledního tlačítka *Model* dojde k otevření nového okna, ve kterém jsou zobrazeny snímky v axiálním, sagitálním a koronálním řezu se zakreslením klinického cílového objemu (naznačeno oranžovou barvou) a plánovacího cílového objemu, který se skládá z CTV a příslušného radioterapeutického lemu (označeno červenou barvou). Vpravo nahoře se nachází vizualizace 3D modelu prostaty s vyznačením radioterapeutického lemu se stejným rozdělením barev, jako je popsáno výše. Ukázka snímků a modelu s 3,5mm radioterapeutickým lemem je na Obrázku 16. Konturování klinického cílového objemu prostaty provedl indikující lékař na pracovišti Onkologické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava prostřednictvím příslušného plánovacího softwaru.

Panel Statistická analýza (viz Obrázek 13 dole), nacházející se ve spodní části, obsahuje tabulku pro výsledky deskriptivního zpracování numerických dat a distribuční rozdělení hodnot. Je zde také graficky znázorněné rozdělení hodnot.



Obrázek 16: Vizualizace snímků a modelu prostaty s vyznačením radioterapeutického lemu

7 Závěr

Díky vývoji stereotaktické radioterapie je možné provádět ozařování potřebných struktur s mnohem vyšší přesností než kdy dříve. Techniky s modulací intenzity svazku a řízení radioterapie obrazem, které jsou zastoupeny v přístroji CyberKnife, s sebou přináší možnost tvarovat svazek dle tvaru cílového objemu a směřovat jej přesně dle vyhodnocení polohy ozařované tkáně na verifikačních snímcích. Přesto vyvstala potřeba analyzovat odchylky v pozici prostaty mezi jednotlivými verifikačními snímky, protože je zde riziko chyb v pozici cílového objemu, které jsou větší než radioterapeutický lem. Takové odchylky by mohly vést k snížení dávky v cílovém objemu a zároveň navýšit dávku v sousedních tkáních a rizikových orgánech, a tím snížit lokální kontrolu nádoru a kvůli zvýšenému výskytu negativních účinků radioterapie snížit kvalitu pacientova života. Touto otázkou se tedy tato diplomová práce zabývá. Byla shromážděna data popisující hodnoty intrafrakčních prostorových parametrů prostaty 134 pacientů, kteří podstoupili radioterapii prostaty na přístroji CyberKnife na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Ostrava. Z jejich statistického zpracování vyplynulo, že dosud používaný bezpečnostní radioterapeutický lem 3 mm zajišťuje dostatečně přesnou iradiaci cílového objemu v 92,83 % případů. V 95% oblasti důvěryhodnosti se nalézají hodnoty -3,5 mm až 3,5 mm. Z tohoto důvodu je navrženo rozšíření bezpečnostního radioterapeutického lemu o 0,5 mm na 3,5 mm. Byla také vytvořena aplikace pro načtení numerických dat a obrazových dat z plánovacího CT, která vizualizuje model prostaty s radioterapeutickým lemem, poskytuje výpočet deskriptivních parametrů odchylek cílového objemu v translačním pohybu, distribuce hodnot a graficky zobrazuje rozdělení hodnot.

Zdroje

1. ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. Praha: Academia, 2006. Česká matice technická (Academia). ISBN 80-200-1308-3.
2. SPURNÝ, Vladimír a Pavel ŠLAMPA. *Moderní radioterapeutické metody*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-7013-267-1.
3. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 9788072624690.
4. SOUMAROVÁ, Renata, Hana PERKOVÁ, Luboš HOMOLA, Stanislav MACHALA a Halina RICHTEROVÁ. Moderní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. *Česká urologie*. 2013, **17**(3), 154-165. ISSN 1211-8729. Dostupné také z: <http://www.czechurol.cz/vydanacisla.php>
5. MORGIA, Giuseppe. Přehled nejnovějších technologií pro léčbu karcinomu prostaty (robotické systémy, laparoskopie, brachyterapie, kryoterapie, technologie Cyberknife). *Urologické listy*. 2011, **9**(2), 31-37. ISSN 1214-2085. Dostupné také z: <http://www.urologickelisty.cz/urologicke-listy-archiv-cisel?id=3518>
6. NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA. *Přehled anatomie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-612-0
7. *Zdravotnická ročenka České republiky 2016*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2017. ISSN 1210-9991.
8. *Novotvary 2015 ČR*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2017. ISSN 1210-857X.
9. VAN DE WATER, Steven, Lorella VALLI, Shafak ALUWINI, Nico LANCONELLI, Ben HEIJMEN a Mischa HOOGEMAN. Intrafraction Prostate Translations and Rotations During Hypofractionated Robotic Radiation Surgery: Dosimetric Impact of Correction Strategies and Margins. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* [online]. 2014, **88**(5), 1154-1160. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.045. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301613037231>
10. XIANG, Hong F., Hsiao-Ming LU, Jason A. EFSTATHIOU, et al. Dosimetric impacts of endorectal balloon in CyberKnife stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage prostate cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* [online]. 2017, **18**(3), 37-43. DOI: 10.1002/acm2.12063. ISSN 15269914. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/acm2.12063>
11. ZHEN, Xin, Bo ZHAO, Zhuoyu WANG, Robert TIMMERMAN, Ann SPANGLER, Nathan KIM, Asal RAHIMI a Xuejun GU. Comprehensive target geometric errors and margin assessment in stereotactic partial breast irradiation. *Radiation Oncology* [online]. 2017, **12**(1). DOI: 10.1186/s13014-017-0889-6. ISSN 1748-717X. Dostupné z: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-017-0889-6>
12. YANG, Zhi-Yong, Yu CHANG, Hong-Yuan LIU, Gang LIU a Qin LI. Target margin design for real-time lung tumor tracking stereotactic body radiation therapy using CyberKnife Xsight

- Lung Tracking System. *Scientific Reports* [online]. 2017, 7(1). DOI: 10.1038/s41598-017-11128-w. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-11128-w>
13. KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL. *Klinická radiobiologie*. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.
 14. GIBBARD, G. a C.Y. SHANG. A Novel Test to Verify the Accuracy and Limitations of the Cyberknife M6 Fiducial Synchrony® Respiratory Tracking for Linear and Rotational Respiratory Tumor Motion. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* [online]. 2017, 99(2). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2200. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301617332546>
 15. *CYBERKNIFE® TREATMENT DELIVERY SYSTEM: Technical Specifications*. Sunnyvale: Accuray Incorporated, 2017. Dostupné také z: http://www accuray.com/sites/default/files/501047.a_m6_spec_brochure.pdf
 16. *CyberKnife® M6 Series: Site Planning Guide*. Sunnyvale: Accuray Incorporated, 2013. Dostupné také z: <http://www accuray.com/sites/default/files/m6-site-planning-guide.pdf>
 17. *CyberKnife: Equipment Specifications*. Sunnyvale: Accuray Incorporated, 2009. Dostupné také z: <http://www.cyberknifelatin.com/pdf/brochure-tecnico.pdf>
 18. ŠIMONOVÁ, Gabriela a Roman LIŠČÁK. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie*. Olomouc: Solen, 2011, 5(2), 72-78. ISSN 1803-5345. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/05.pdf>
 19. PARK, Yong Hyun, In Young CHOI, Sei Chul YOON, et al. Prostate-specific antigen kinetics after primary stereotactic body radiation therapy using CyberKnife for localized prostate cancer. *Prostate International* [online]. 2015, 3(1), 6-9. DOI: 10.1016/j.prnil.2015.02.003. ISSN 22878882. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2287888215000045>
 20. MURAI, Taro, Yukiko HATTORI, Chikao SUGIE, Hiromitsu IWATA, Michio IWABUCHI a Yuta SHIBAMOTO. Comparison of multileaf collimator and conventional circular collimator systems in Cyberknife stereotactic radiotherapy. *Journal of Radiation Research* [online]. 2017, 58(5), 693-700. DOI: 10.1093/jrr/rw130. ISSN 0449-3060. Dostupné z: <http://academic.oup.com/jrr/article/58/5/693/2990253>

Seznam příloh

Příloha č. 1: Přiložené CD obsahující zdrojový kód vytvořeného uživatelského rozhraní